



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(20) Offenlegungsschrift
(10) DE 199 08 767 A 1

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 493/04

C 07 D 313/00
C 07 D 417/06
C 07 B 51/00
C 07 B 37/04
C 07 F 7/18
A 61 K 31/695
A 61 K 31/425
A 61 K 31/365
A 61 K 31/335

DE 199 08 767 A 1

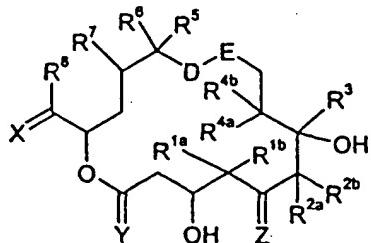
(21) Aktenzeichen: 199 08 767.9
(22) Anmeldetag: 18. 2. 1999
(23) Offenlegungstag: 19. 10. 2000

(71) Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156
Berlin, DE

(54) Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

(55) Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



lierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

Die erfindungsgemäße Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthерапie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

I,

worin
die Substituenten Y, Z, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

DE 199 08 767 A 1

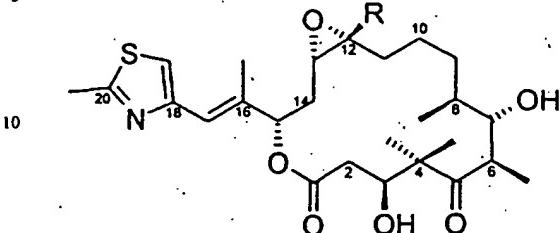
BEST AVAILABLE COPY

DE 199 08 767 A 1

Beschreibung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

5



10

Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzellen und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

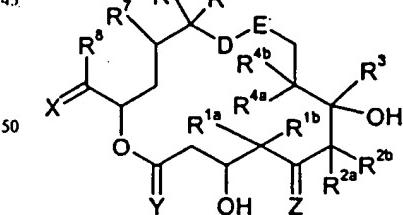
Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544, beschrieben. Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilon-Derivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

45

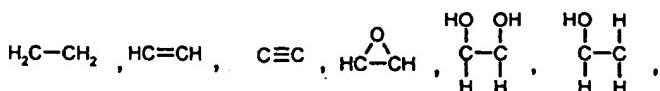


50

I,

worin
 R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5.
 R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,
 R³ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,

DE 199 08 767 A 1



5

D-E: eine Gruppe

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹, wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^x,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^y ist,

bedeuten, ausgenommen die Verbindungen

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13F,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und (4S,7S,8R,9S,13E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E) oder Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7-phenyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S oder R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R oder S,3S(T),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phenyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E) oder Z,16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20
15
25
30
35
40
45
50
55
60

DE 199 08 767 A 1

- (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 5 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 10 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 15 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-in-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion
 20 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-13-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 25 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pentafluorethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 30 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pentafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 35 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylene)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 40 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 45 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 50 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 55 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 60 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 65 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-on
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on

DE 199 08 767 A 1

- (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on 5
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 10
- (4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und 15
- (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)
- (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 20
- (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und 25
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16 R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und 30
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabi-cyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und 35
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabi-cyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)
- (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B) 40
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 45
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(3-N-oxido-2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-te-tramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-te-tramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 50
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 55
- (4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-te-tramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-te-tramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16 R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 60
- (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) 65
- (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclo-

DE 199 08 767 A 1

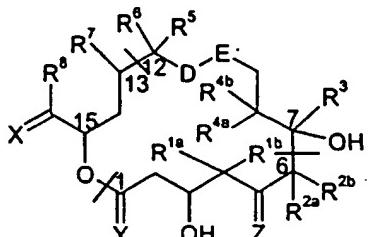
- hexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-di-
 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-di-
 5 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl) ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion (C) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl) ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 10 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (E)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclo-
 hexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-
 15 dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-di-
 oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und
 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(F),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-
 25 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9-cithyl-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl) ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetra-
 methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (C) und
 30 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-
 3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0] heptadecan-5,9-dion (E)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-cithyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetramethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 35 (1R,3S(F),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16 R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-
 40 40-methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und (15,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-
 ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (D)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-
 5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 45 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-
 5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(F),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-
 8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihy-
 50 droxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hep-
 tadecean-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-
 5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-
 8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 55 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-
 8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-
 oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-
 60 ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-
 ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-
 oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 65 (1R,3S(F),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-
 ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-
 ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

DE 199 08 767 A 1

sowie die Epothilone A, B, C und D.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C (DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 bzw. die korrespondierende PCT/EP 98/05064). Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.

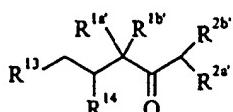
5



10

I'

A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



20

A,

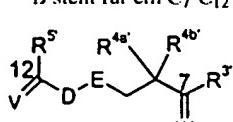
25

worin
 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
 R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
 R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
 R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe,
 Hal Halogen,
 o 2 bis 4,
 q 3 bis 6,
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
 freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ katalysiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

30

B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

40



45

B

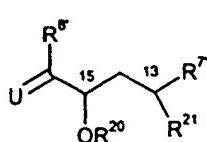
50

worin
 R³, R^{4a}, R^{4b} und R⁵ die bereits für R³, R^{4a}, R^{4b} und R⁵ genannten Bedeutungen haben, und
 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁶,
 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸,
 R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
 R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl, bedeuten.

55

C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

60



65

C

DE 199 08 767 A 1

worin

R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und
 R^7 ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²,

- 5 R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),
U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

10 wobei

R^{23} für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

15 bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ und R²³ sind gerad- oder verzweigtige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, terti.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

- 20 Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷ und R²³ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

25 Als Arylest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

- 30 Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

35 Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

- 40 Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylternen leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Trichloromethyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

45 Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R⁹ und R¹² können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

- 50 Die für X mögliche C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die Substituenten können in den Verbindungen der allgemeinen Formel I so gewählt sein, daß

Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder

55 R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B, oder

R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

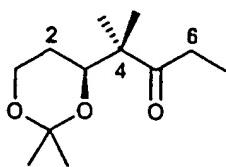
Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶ und R⁷ alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

60 Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B oder

R³, R^{4a}, R^{4b}, D-E, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

- 65 Darstellung der Teilstoffe A: (DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie die dazu korrespondierende PCT/I: P 98/05064):

Es ist bekannt, daß die Verbindung der folgenden Formel

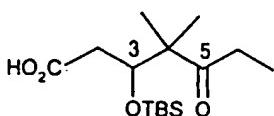


zur Synthese des C₁-C₆-Fragmentes (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et al. Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482; Schinzer et al., Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544).

Diese Synthese besitzt den Nachteil, daß die Gesamtausbeute mit 10,5% sehr niedrig, die notwendige Einführung der Chiralität an C-Atom 3 die Synthese eines teuren, chemisch instabilen, in äquimolaren Mengen einzusetzenden und nicht wiedergewinnbaren chiralen Hilfsstoffes erfordert und die damit erzielte optische Induktion mit ca. 80%ee unvollständig ist.

Für eine industriell verwertbare Synthese sind jedoch hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit notwendig.

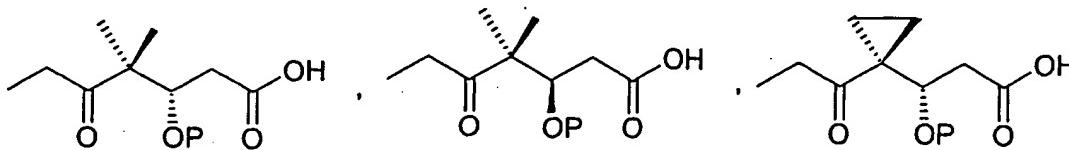
In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 wird die Synthese eines (C₁-C₆)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten verwendet werden kann,



(TBS = tert.-Butyldimethylsilyl) von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Brown Reagenz Allylisopinocampheylboran (+)-Ipc₂B(allyl) gesteuert, das äquimolar in die Reaktion eingesetzt werden muß und nicht wiedergewinnbar ist.

Ebenso wird die Verwendung dieses Bausteins zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, zur Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls von Nicolaou et al. wird in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese beschrieben. Aus dieser Fundstelle gehen auch Epothilon B-Analoga hervor. Als C₁-C₆-Bausteine werden die nachstehenden Verbindungen eingesetzt:



P = TBS

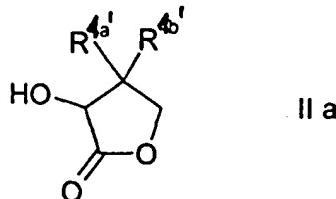
Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die hohe Ausbeuten ergibt, das gewünschte Produkt in hoher optischer Reinheit ergibt und ohne teure chirale Auxiliare auskommt.

Außerdem sollte die neue Synthese eine breitere Variation von Substituenten in diesem Baustein und somit letztendlich in den daraus herzustellenden Epothilonderivaten zulassen.

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus

a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



worin

R^{1a}, R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII

5

10

15

20

25

30

35

40

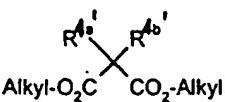
45

50

55

60

65



XXVIII

5
worin

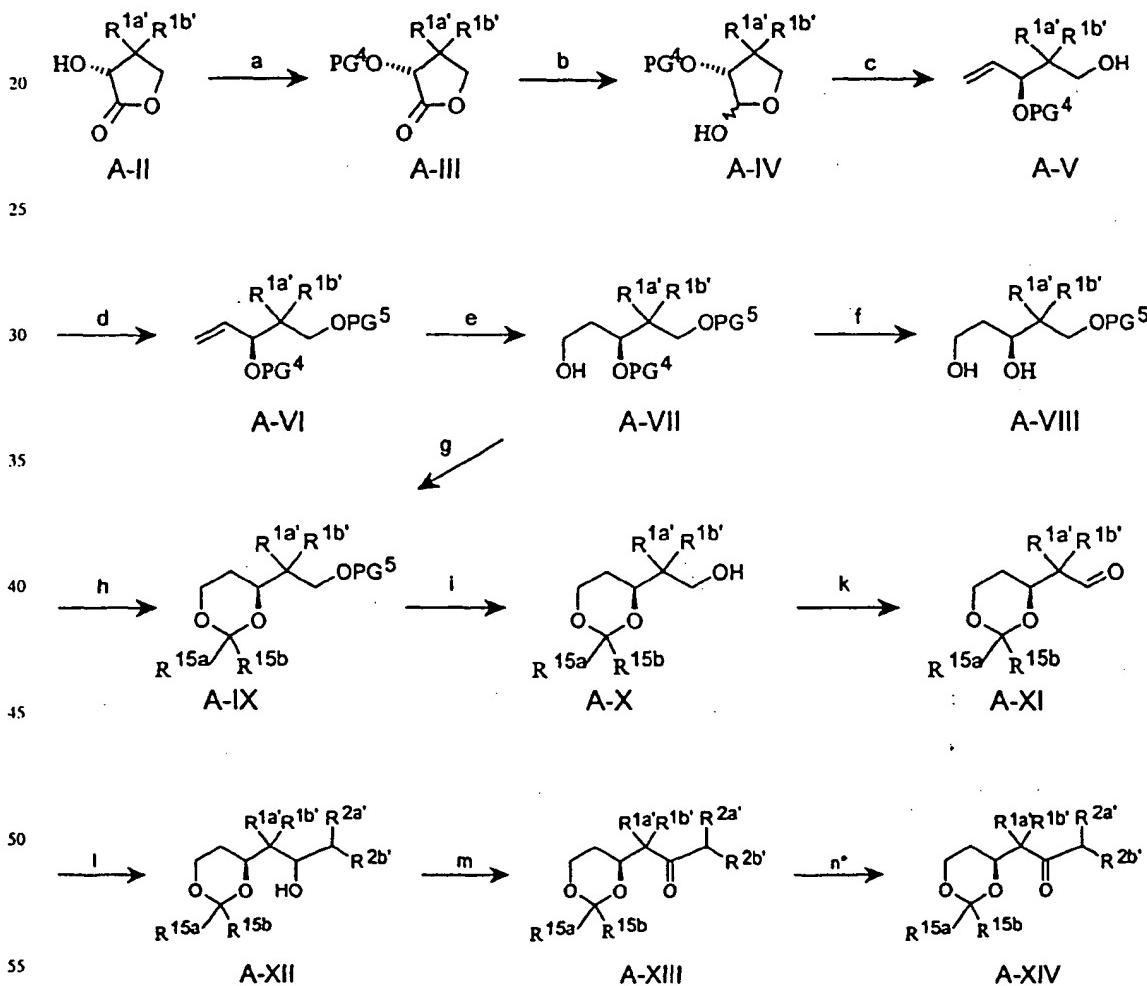
R^{1a'}, R^{1b'} die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und Alkyl unabhängig voneinander einen C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl- oder C₄-C₂₀-Alkylcycloalkylrest bedeuten,
als Ausgangsprodukt herstellen.

- 10 Dic Teilstoffe A, in denen R^{1a'} = R^{1b'} = Methyl ist, können aus wohlseilcm Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit > 98%ee hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(+)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

15

Schema 1



60

*: nur, falls R^{2a'} oder R^{2b'} in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II ### A-III)

- 65 Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PGP⁴ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-,

DE 199 08 767 A 1

Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

5

Schritt b (A-III ### A-IV)

Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

10

Schritt c (A-IV ### A-V)

Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z. B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z. B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriummethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

15

Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG³ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

20

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

30

Schritt d (A-V ### A-VI)

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Boräureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

35

Schritt e (A-VI ### A-VII)

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Boräureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

40

Schritt f (A-VI ### A-VII)

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁴ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfosäure, para-Toluolsulfosäurepyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

45

Schritt g (A-VII ### A-IX)

50

Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1,3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b}, worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfosäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z. B. Kupfer(II)sulfat.

55

Schritt h (A-VIII ### A-IX)

60

Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1,3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-C(OC₂H₅)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OC₂H₄)₂-R^{15b}, R^{15a}-C(OCH₂C(CH₃)₂CH₂O)-R^{15b}, worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

65

DE 199 08 767 A 1

Schritt i (A-IX ### A-X)

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt k (A-X ### A-XI)

10

Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l (A-XI ### A-XII)

20

Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-CHR^{2a}R^{2b}, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a} und R^{2b} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

25

Schritt m (A-XII ### A-XIII)

30

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt n (A-XIII A-XIV)

35

Für den Fall, daß R^{2a} in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest R^{2a'}, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat übersetzt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-R^{2a'}, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

40

Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C₁-C₆-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten (R¹³ = CO₂R^{13b} in A).

Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

45

50

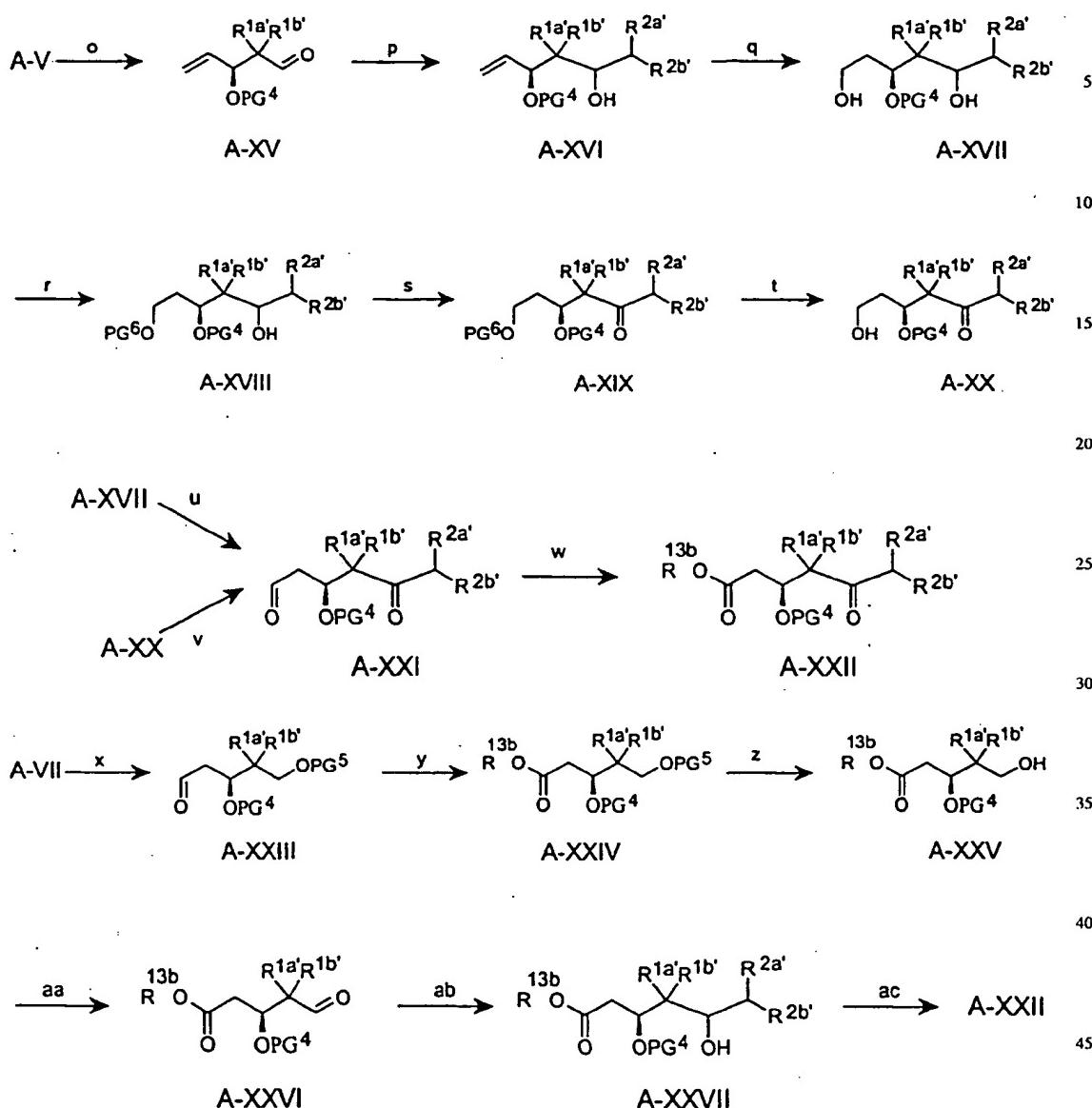
55

60

65

DE 199 08 767 A 1

Schema 2



Schritt o (A-V ### A-XV)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p (A-XV ### A-XVI)

Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-Cl_{1-x}R^{2a'}, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R^{2a'} und R^{2b'} jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q (A-XVI ### A-XVII)

An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

DE 199 08 767 A 1

Schritt r (A-XVII ### A-XVIII)

Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁶ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

10

Schritt s (A-XVIII ### A-XIX)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

15

Schritt t (A-XIX ### A-XX)

Die Schutzgruppe PG⁶ in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

25

Schritt u (A-XVII ### A-XXI)

Die Oxidation der Alkohole in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt v (A-XX ### A-XXI)

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt w (A-XXI ### A-XXII)

40 Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{13b} = Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässriger tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorsängers wie z. B. 2-Methyl-2-but-en.

45 Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{13b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol $HO-R^{13b}$ in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid erfolgen.

Schritt x (A-VII ### A-XXIII)

50 Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y (A-XXIII ### A-XXIV)

55 Die Oxidation des Aldchyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

Schritt z (A-XXIV ### A-XXV)

60 Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG⁵ wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

Schritt aa (A-XXV ### A-XXVI)

65 Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

DE 199 08 767 A 1

Schritt ab (A-XXVI ### A-XXVII)

Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zum Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

5

Schritt ac (A-XXVII ### A-XXII)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperthrenat.

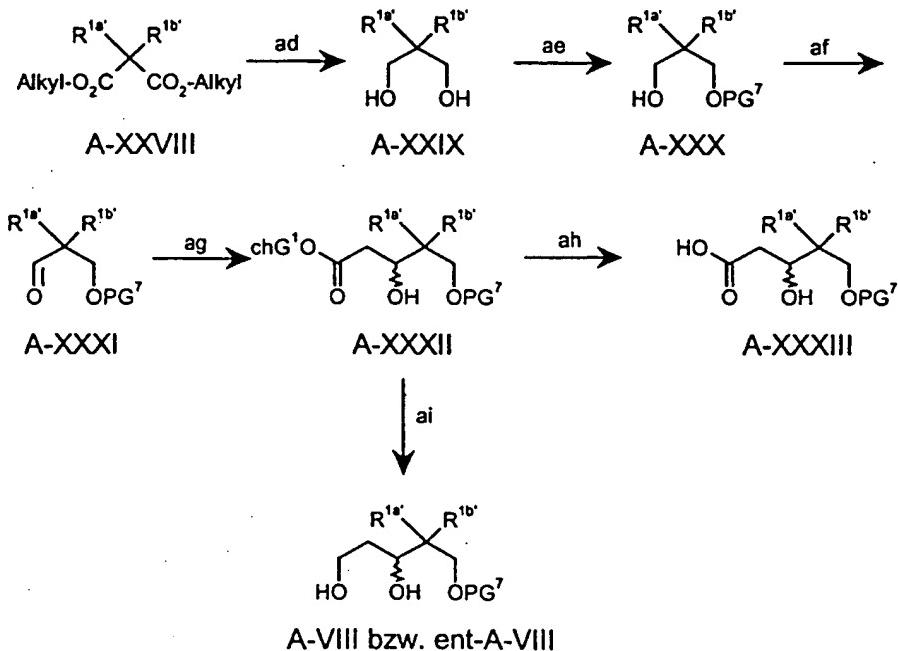
10

Die Verbindungen der Formel A, in der R^{1a'} und R^{1b'} alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestern auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

15

Schema 3



20

25

30

35

40

45

50

Schritt ad (A-XXVIII ### A-XXIX)

Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Diisobutylaluminium-hydrid, komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid.

55

Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

50

Schritt ac (A-XXIX ### A-XXX)

Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ## A-III) genannt wurden, in Frage.

55

Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

50

Schritt af (A-XXX ### A-XXXI)

60

Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperthrenat, die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

65

Schritt ag (A-XXXI ### A-XXXII)

Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure chG¹OC(O)CH₃, worin chG¹ eine chirale Hilfsgruppe

DE 199 08 767 A 1

bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen $\text{chG}^1\text{OC(O)CH}_3$ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares Diastereomerengemisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24–37. Als chirale Hilfsgruppen $\text{chG}^1\text{-OH}$ eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenylcyclohexanol, Pullegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

Schritt ah (A-XXXII ### A-XXXIII)

10 Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente $\text{chG}^1\text{-OH}$ in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt ai (A-XXXII ### A-VIII)

20 Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

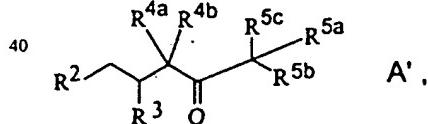
25 Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

30 Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG^1 durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z. B. Chromatographic an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

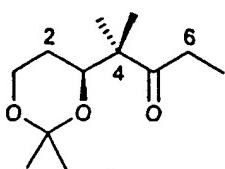
Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel A, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß

- 35 a) ein Pantolacton der allgemeinen Formel IIa oder
- b) ein Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII als Ausgangsprodukt verwendet wird.

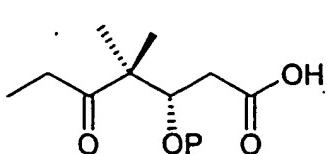
Die vorliegende Erfindung betrifft somit außerdem die neuen C₁-C₆-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel A'



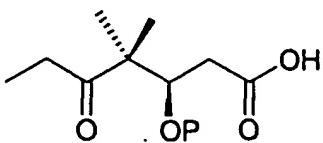
- 45 worin
 $\text{R}^2\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$, CHO , CO_2R^{2b} , COX ,
 R^{2a} , R^{2b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R^3 Wasserstoff, OR^{3a} , X, $\text{OSO}_2\text{R}^{3b}$,
 R^{3a} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{2a} eine -(CH₂)_n-Gruppe oder eine CR^{6a}R^{6b}-Gruppe,
50 R^{3b} C₁-C₄-Alkyl, Aryl,
X Halogen,
n 2 bis 4,
 R^{6a} , R^{6b} gleich oder verschieden sind und C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₀-Aryl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,
o 3 bis 6,
55 R^{6a} zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,
 R^{4a} , R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,
m 2 bis 5,
 R^{5a} , R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,
60 p 2 bis 5,
 R^{5c} Wasserstoff,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R^2 und R^3 verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^2 ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,
65 ausgenommen der Verbindungen



5



10

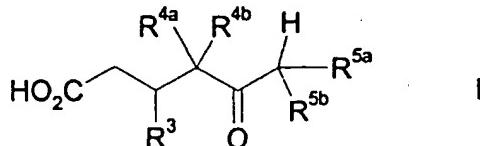


15

P = TBS

Es wurde ferner gefunden, daß Synthesebausteine der allgemeinen Formel A"

20



25

worin
R³ OR^{3a} und

R^{3a} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

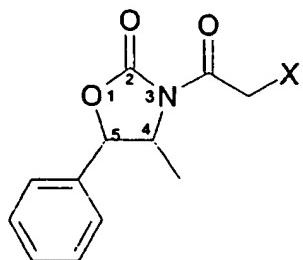
m 2 bis 5.

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

p 2 bis 5.

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Carbonylgruppen in I katalysiert sein können,
leicht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II

35



40

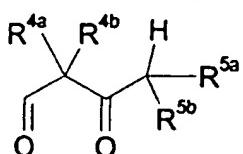
II

45

worin

X ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

50



55

III

60

worin

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe,

m 2 bis 5.

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe,

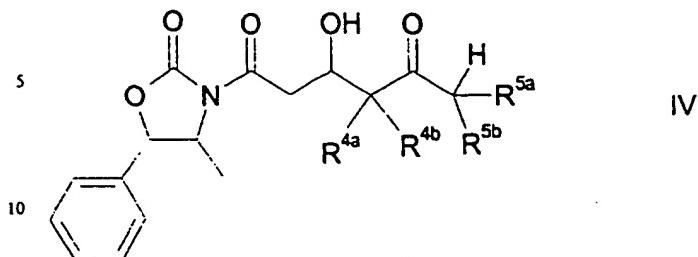
p 2 bis 5.

bedeuten.

65

DE 199 08 767 A 1

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin

- 15 der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder
der 2-Oxazolidinon-Ring (4S,5R)- und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation
aufweisen,
sowie nach Schutz der 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG, durch Abspaltung des Oxazolidinon-Restes
und gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe PG hergestellt werden können.
- 20 Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III gelingt
nach Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel II in ein Metallenolat durch Insertion eines Metalls oder Me-
tallsalzes in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung der Verbindung der allgemeinen Formel II.
Als Metall oder Metallsalz kommen generell alle dem Fachmann bekannten Metalle oder Metallsalze in Frage, die für
eine Reformatsky-Reaktion geeignet sind (siehe z. B. A. Fürstner, Synthesis 1989, 571–590).
- 25 Erfindungsgemäß wird vorzugsweise Chrom(II)chlorid verwendet.
Der Oxazolidon-Ring wird bei der Abspaltung aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IV fast quantitativ und
ohne Verlust der optischen Aktivität zurückgewonnen.
Als Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} sind gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis maximal 10 Koh-
lenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl,
30 Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.
Die Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1–5 Halogenatome, Hydroxy-
gruppen, C₁–C₄Alkoxygruppen und C₆–C₁₂Arylgruppen (die durch 1–3 Halogenatome substituiert sein können).
Die Aralkylgruppen in R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 enthalten und in der
Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl,
35 Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können ein- bis dreifach substituiert
sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, NH₂, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁–C₂₀-Alkyl, C₁–C₂₀-Acyl, C₁–C₂₀-
Acyloxy-Gruppen.
Als Schutzgruppe PG kommen alle, dem Fachmann als derartige Schutzgruppen bekannten Reste in Betracht. Bevor-
zugt sind hierbei silylhaltige Schutzgruppen, wie beispielsweise der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethyl-
40 silyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.
Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Green,
John Wiley and Sons).
Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.
Die für das erfundungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind durch Acetylierung
45 von (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon mit Brom- oder Chloracetylchlorid in Gegenwart einer
starken Base, wie beispielsweise n-Butyllithium, zugänglich.
Durch die Wahl des chiralen Auxiliars wird später die Stereochemie der Hydroxygruppe in Position 3 gesteuert.
Die für das erfundungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formeln III sind käuflich oder las-
sen sich einfach herstellen.
- 50 Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel III nicht käuflich sind, lassen sie sich beispielsweise nach den in
Abb. 1 und 2 angegebenen Methoden herstellen.

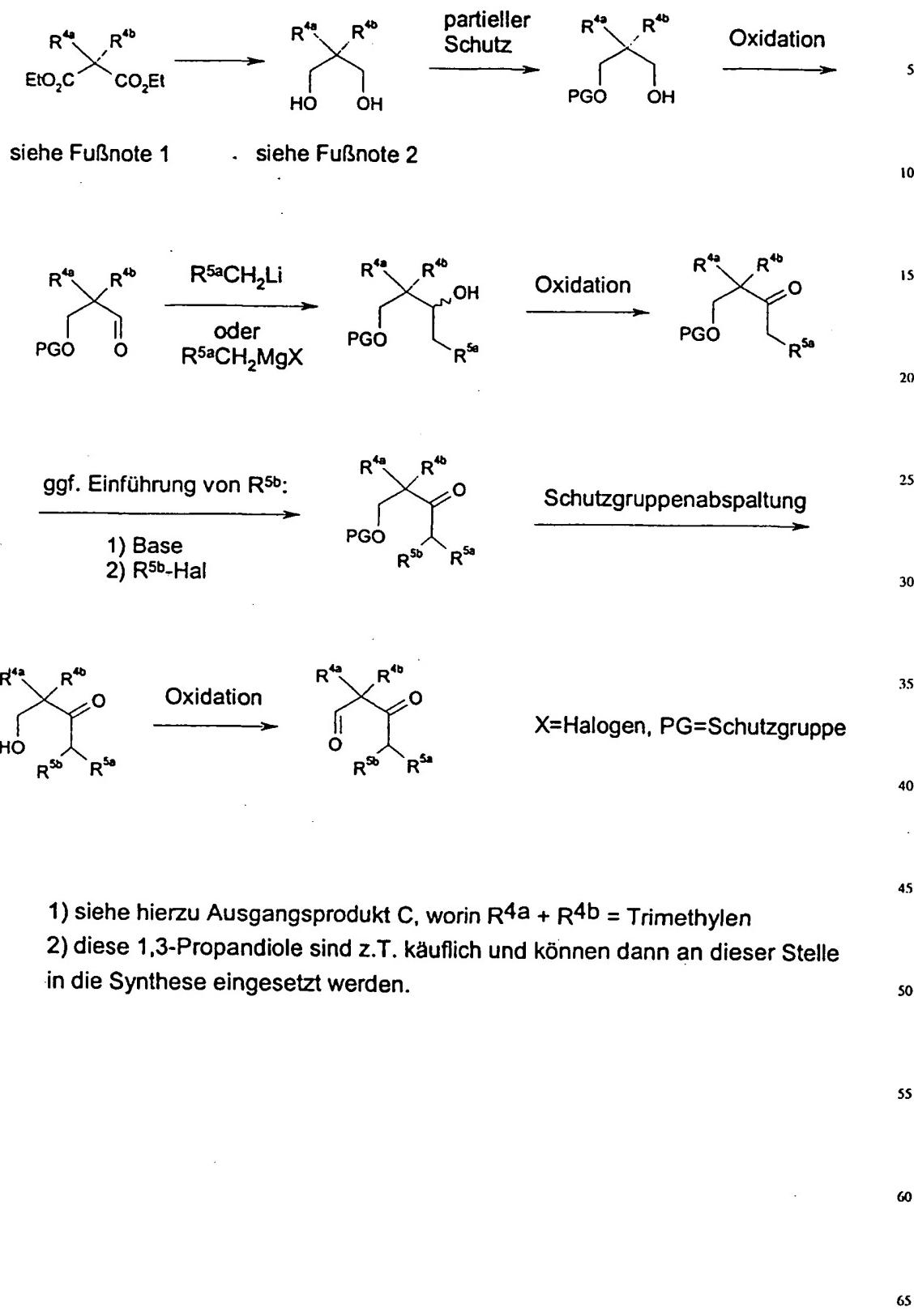
55

60

65

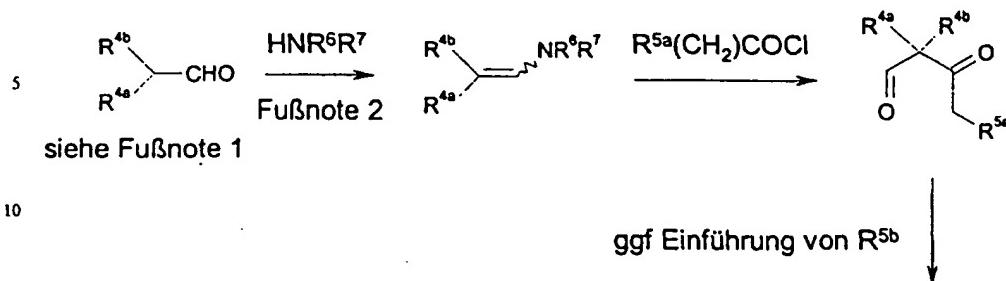
DE 199 08 767 A 1

Abb. 1 Ausgangsmaterial ist (substituierter) Malonester



DE 199 08 767 A 1

Abb. 2



20

1) diese Ausgangsverbindungen sind käuflich oder lassen sich nach den, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten.

25

2) sekundäres Amin: vorzugsweise Piperidin oder Morpholin oder R⁶ und R⁷ bedeuten unabhängig voneinander eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe.

30

Die gemäß vorliegender Erfindung hergestellten Bausteine der allgemeinen Formel I können analog zu beschriebenen, beispielsweise aus den auf der Seite 2 dieses Anmeldetextes (Schinzer et al.: Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544; Nicolaou et al.: Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172; Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187) hervorgehenden Methoden zur Synthese von Epothilon A und B sowie von im C₁-C₆-Abschnitt des Epothilongerüstes entsprechend modifizierten Epothilon-derivaten verwendet werden.

35

Mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I" wird somit die eingangs geforderte Variabilität der Substituenten erreicht.

Ein großer Vorteil des erfundungsgemäßen Verfahrens liegt auch darin, daß sich das verwendete chirale Auxiliar (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon nach seiner Abspaltung aus der geschützten Verbindung der allgemeinen Formel IV einfach wiedergewinnen und erneut ohne Verlust an optischer Induktion in die Synthese wieder einsetzen läßt.

40

Die auf diesen Wegen erhaltenen Bausteine, auch deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren, eignen sich für die Aldokondensation mit einem Epothilonbaustein, der an C-7 (Epothilon-Zählweise) eine Carbonylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und Epothilon B der Fall ist.

45

Die Bausteine A, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignen sich darüber hinaus für die Veresterung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilon-Zählweise) eine Hydroxylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und B der Fall ist.

55

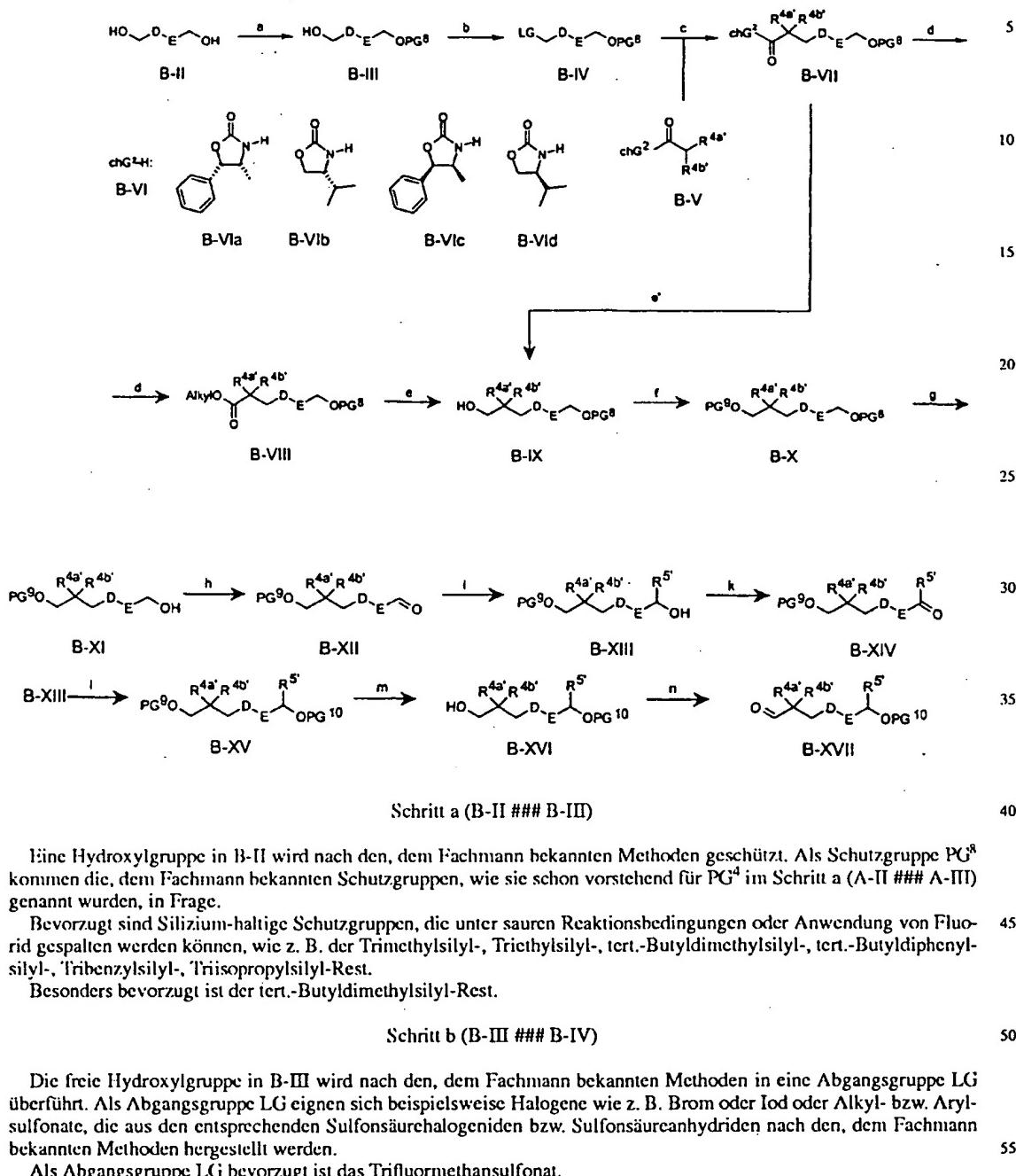
60

65

DE 199 08 767 A 1

Darstellung der Teilfragmente B

Schema 4



Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁸ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z. B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurechlorogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

Schrift c (B-IV ### B-VII)

Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin CHG² eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkaliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe CHG²-II (B-VI) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z. B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z. B. Amin, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α-Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen

DE 199 08 767 A 1

der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enantiomerengleich erhalten. Wird als chG²-H (B-VI) ein achiraler Alkohol wie z. B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

5

Schritt d (B-VII ### B-VIII)

- Repräsentiert die Gruppe chG² eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z. B. Methanol oder
10 Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholat.

Schritt e (B-VIII ### B-IX)

- Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Aluminiumhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt e' (B-VII ### B-IX)

- 20 Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente chG²-H wiedergewonnen werden.

Schritt f (B-IX ### B-X)

25

Die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG⁹ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

- Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der
30 Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Trimethylsilyl-Rest.
Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt g (B-X ### B-XI)

- 35 Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG⁸ wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfinsäure, para-Toluolsulfinsäurepyridiniumsalz, Camphersulfinsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

40

Schritt h (B-XI ### B-XII)

- 45 Die Oxidation des primären Alkohols in B-XI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromitrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoff-oxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammonium-uniperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

50

Schritt i (B-XII ### B-XIII)

- 55 Die Umsetzung der Aldehyde B-XII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R⁵, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R⁵ die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt k (B-XIII ### B-XIV)

60

Die Oxidation des Alkohols B-XIII zum Keton der allgemeinen Formel B-XIV erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-uniperruthenat.

65

Schritt l (B-XIII ### B-XV)

Die Hydroxylgruppe in B-XIII kann nach den unter a) genannten Verfahren mit einer Schutzgruppe PG¹⁰ versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von

DE 199 08 767 A 1

Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt m (B-XV ### B-XVI)

5

Die unter Schritt f) eingeführte Schutzgruppe PG⁹ wird nach den unter Schritt g) beschriebenen Verfahren gespalten.

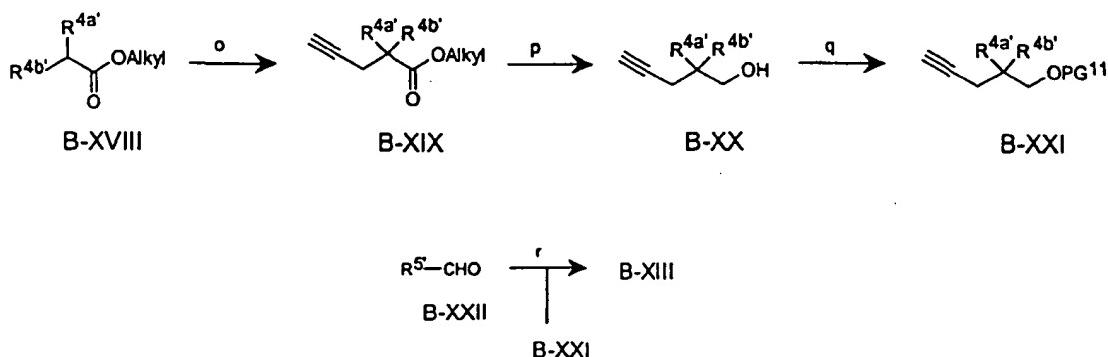
Schritt n (B-XVI ### B-XVII)

Die Oxidation des Alkohols B-XVI zum Aldhyd der allgemeinen Formel B-XVII erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

Schema 5

15



Schritt o (B-XVIII ### B-XIX)

Ausgehend von wohlseil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XVIII, in denen R^{4a'} und R^{4b'} die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIX umgesetzt.

35

Schritt p (B-XIX ### B-XX)

40

Die Reduktion des Esters B-XIX zum Alkohol B-XX erfolgt nach den unter Schritt c) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid.

45

Schritt q (B-XX ### B-XXI)

50

Die Hydroxylgruppe in B-XX kann nach den unter a) genannten Bedingungen mit einer Schutzgruppe PG¹¹ versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt r (B-XXI ### B-XIII)

55

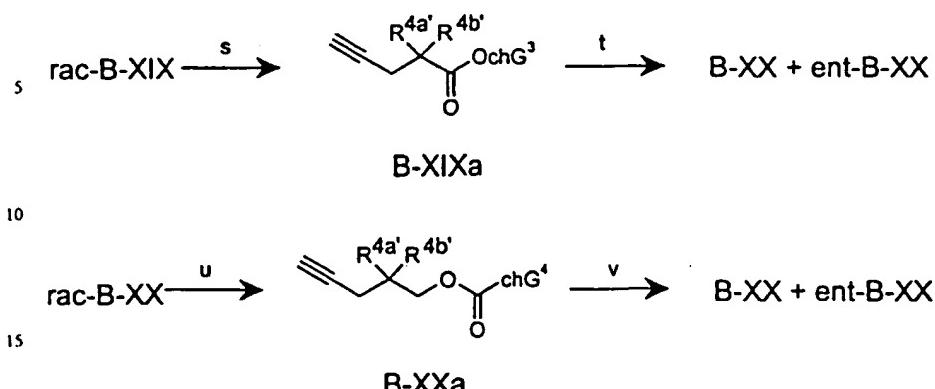
Das Acetylen B-XXI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Carbonylverbindungen der allgemeinen Formel B-XXII, in der R⁵ die oben genannte Bedeutung hat, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel XIII umgesetzt werden. Zur Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z. B. Butyllithium oder andere starke Basen wie z. B. Alkalihexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Butyllithium.

60

Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XIII erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-B-XIX bzw. rac-B-XX gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XX bzw. ent-B-XX, sofern R^{4a'} nicht identisch ist mit R^{4b'}.

65

Schema 6



20 Schritt s (rac-B-XIX ### B-XIXa)

Die racemische Verbindung rac-B-XIX lässt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol chG³-OH nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XIXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

30 Schritt t (B-XIXa ### B-XX und ent-B-XX)

35 Die diastereomerenreinen Ester B-XIXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. ent-B-XX reduzieren, wobei die unter Schritt s beschriebene Hilfskomponente chG³-OH wieder- gewonnen werden kann.

35 Schritt u (rac-B-XX ### B-XXa)

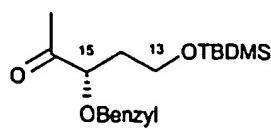
40 Die racemische Verbindung rac-B-XX lässt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure chG⁴-CO₂H, deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester XXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

45 Schritt v (B-XXa ### B-XX und ent-B-XX)

50 Die diastereomerenreinen Ester B-XXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. ent-B-XX reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen, wobei im letzten Fall die unter Schritt u beschriebene Hilfskomponente chG⁴-CO₂H wieder- gewonnen werden kann.

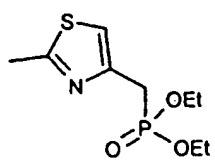
55 Darstellung der Teilstoffe C

55 Es ist bekannt, daß die Verbindung der Formel



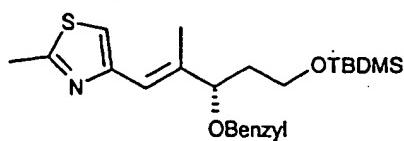
55 (TBDMS steht für einen tert.-Butyldimethylsilylrest) zur Synthese des C₁₃-C₁₆-Fragments (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et. al. Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482). Die von Schinzer et al. beschriebene Synthese führt die benötigte Chiralität über eine kinetische Racematspaltung nach Sharpless ein. Eine notwendige chromatographische Trennung, ein ungenügender Enantiomerenüberschüß (80%ee) und eine geringe Gesamtausbeute disqualifizieren diesen Weg für eine industrielle Synthese, die hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit der Syntheseprodukte erfordert.

60 Es ist weiterhin bekannt, daß der oben genannte Synthesebaustein mit dem Phosphonat der Formel



5

durch Wittig-Reaktion in eine Verbindung der Formel



10

überführt werden kann, die dann zur Einführung des C₁₃-C₂₀-Fragments für die Epothilonsynthese genutzt werden kann.

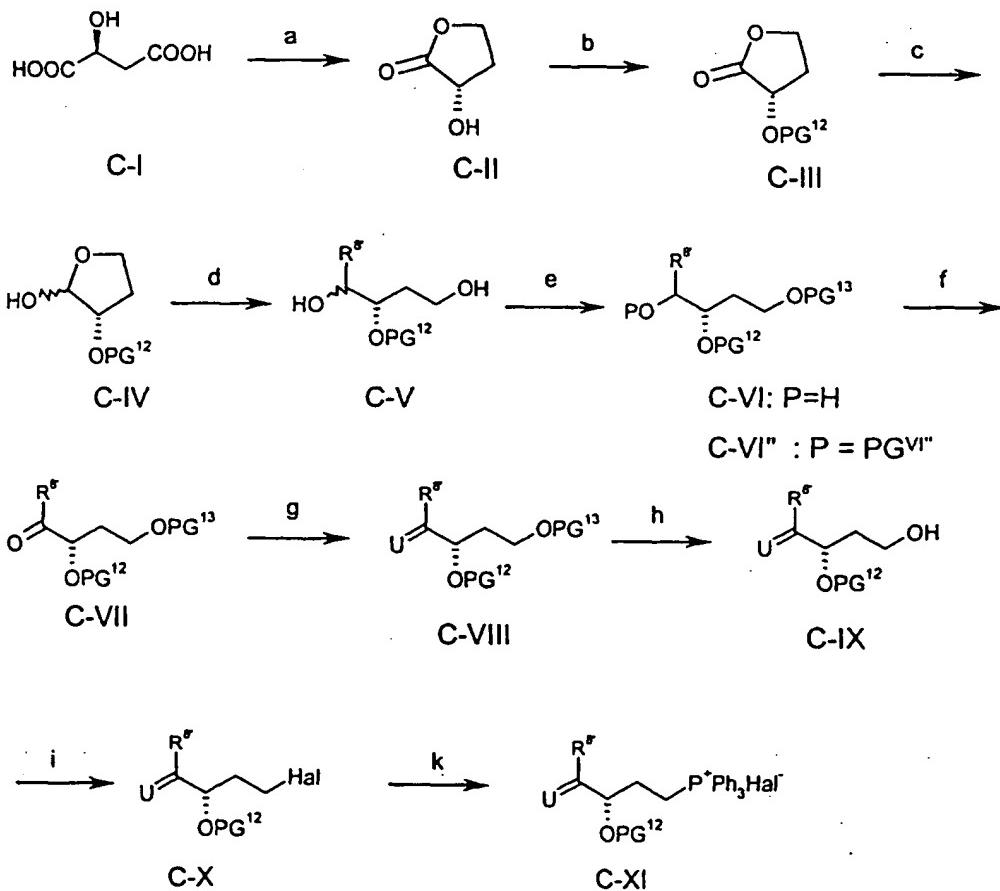
Teilfragmente der Formel C können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (> 99,5%ee) hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(–)-Äpfelsäure (C-I) beschrieben. Ausgehend von D(+)-Äpfelsäure (ent-C-I) erhält man die entsprechenden enantiomeren Verbindungen (ent-C-II bis ent-C-XI) und ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-C-I) die entsprechenden racemischen Verbindungen (rac-C-II bis rac-C-XI).

20

25

Schema 7



30

35

40

45

50

55

60

65

Schritt a (Äpfelsäure C-I → C-II)

L-(–)-Äpfelsäure wird nach einem literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273–1278) in das Hydroxylacton C-II überführt.

Schritt b (C-II ### C-III)

Die freie Hydroxygruppe in Verbindung C-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als

DE 199 08 767 A 1

Schutzgruppe PG¹² kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z. B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt c (C-III ### C-IV)

Das Lacton C-III wird zum Lactol C-IV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C).

Schritt d (C-IV ### C-V)

Die Umsetzung des Lactols C-IV zu Verbindungen der Formel C-V erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-R⁸, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und R⁸ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt e (C-V ### C-VI)

Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung C-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt. Die sekundäre Hydroxygruppe wird gegebenenfalls anschließend ebenfalls nach bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden geschützt.

Als Schutzgruppen PG¹³ und PG^{VI} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG⁴ im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen selektiv in Gegenwart der Schutzgruppe PG¹⁰, die aus dem Baustein A in die Synthese der Verbindung der allgemeinen Formel I eingebracht wird, gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt f (C-VI ### C-VII)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in C-VI zum Keton C-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inertem Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Schritt g (C-VII ### C-VIII)

Für Verbindungen, in denen U gleich CR₁₀R₁₁' ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z. B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung MCHR₁₀R₁₁' unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs CR₁₀'R₁₁'P(Ph)₃⁺Hal⁻ oder Phosphonaten des Typs CR₁₀'R₁₁'P(O)(OAlkyl)₂ mit Ph gleich Phenyl, R₁₀', R₁₁' und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriummethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR²³ oder eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR²³ oder eines C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -diols unter Säurekatalyse ketalisiert.

Schritt h (C-VIII ### C-IX)

Die unter e eingeführte Schutzgruppe PG¹³ wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG¹² gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe, so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedingungen, wie z. B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inertem Lösungsmittel. Bevorzugt ist Essigsäure.

Schritt i (C-IX ### C-X)

Gegebenenfalls wird die freie primäre Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenid überführt. Bevorzugte Halogenide sind Chlor, besonders aber Brom und Iod. Die Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Brom kann z. B. mittels Triphenylphosphin/Tetrabrommethan, aber auch nach jedem anderen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Die Etablierung eines Iodatoms kann aus dem Bromid durch Substitution z. B. nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton erfolgen. Auch die direkte Überführung der Hydroxylgruppe in das Iodid ist möglich, z. B. unter Verwendung von elementarem Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in Dichlormethan.

DE 199 08 767 A 1

Soll U letztendlich für H/OR⁹ mit R⁹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stehen, wird die Umwandlung der primären Hydroxygruppe in ein Halogenatom auf der Stufe der Verbindung C-VT nach selektiver Entschützung der primären Hydroxygruppe vorgenommen.

Schritt k (C-X ### C-XI)

5

Soll die Verknüpfung der C₁₃-C₁₆-Einheit mit der Position 12 des Epothilonrestes bzw. von Epothilonbruchstücken, z. B. einer C₇-C₁₂-Einheit durch Wittigreaktion erfolgen, wie z. B. in Nature, Vol. 387, 268–272 (1997) beschrieben, so werden ausgehend von den Halogeniden C-X nach den dem Fachmann bekannten Verfahren die Triphenyl-phosphonium-halogenide (R²¹ = P(Ph)₃“Hal”⁻), Alkyl- bzw. Arylphoshonate (R²¹ = P(O)(OQ)2) oder Phosphinoxide (R²¹ = P(O)Ph₂) des Typs C-XI hergestellt. Ph bedeutet dabei Phenyl; Hal steht für F, Cl, Br oder I und Q ist ein C₁-C₁₀-Alkyl- oder Phenylrest.

10

Zur Darstellung der Phosphoniumsalze eignet sich z. B. die Umsetzung der entsprechenden Halogenide mit Triphenylphosphin in Lösungsmitteln wie Toluol oder Benzol.

15

- Die Darstellung der Phosphonate kann z. B. durch Reaktion der Halogenide C-X mit einem metallierten Dialkylphosphit erfolgen. Die Metallierung erfolgt üblicherweise mit starken Basen wie z. B. Butyllithium.

15

Die Darstellung der Phosphinoxide kann z. B. durch Umsetzung der Halogenide C-X mit metalliertem Diphenylphosphin und anschließender Oxidation erfolgen. Für die Metallierung eignen sich ebenfalls starke Basen wie Butyllithium. Die anschließende Oxidation zum Phosphinoxid kann dann z. B. mit verdünnter wässriger Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgen.

20

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel C' aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher, enantiomerenreiner Äpfelsäure überaschenderweise in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (> 99,5%ee) hergestellt werden können, obwohl prinzipiell bei dem beschriebenen erfundungsgemäßen Verfahren die Möglichkeit zur vollständigen oder teilweisen Racemisierung bestehen würde.

25

Wie eingangs erwähnt, liefert das bekannte Verfahren diejenigen Verbindungen, worin R¹ eine Methylgruppe, R² ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R³ ein O-tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein Sauerstoffatom oder ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest ist, nur in einer optischen Reinheit von ca. 80% ee.

25

Außerdem sind die chemischen Ausbeuten des erfundungsgemäßen Verfahrens wesentlich höher als die bei den von Schinzer et al. beschriebenen Verfahren angegebenen Ausbeuten. Beispielsweise ist die Ausbeute an nach dem erfundungsgemäßen Verfahren hergestelltem (3S)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2-pentanon ausgehend von L-(-)-Äpfelsäure mit 26,5% fast doppelt so hoch wie die von Schinzer et al. bei der Herstellung von (3S)-3-Benzylxy-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanon (14,35%; Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482) angegebenen bzw. bei der Herstellung von (3S)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanon (20,58%; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, 543–544) erzielten Ausbeute.

30

Dieser Vergleich beruht auf den in den genannten Literaturstellen angegebenen Ausbeuten, wobei – wie schon vorstehend erwähnt – zu berücksichtigen ist, daß die nach den bekannten Verfahren erhaltenen Verbindungen nicht enantiomerenrein anfallen, so daß die tatsächliche Ausbeute der betreffenden enantiomerenreinen Verbindung niedriger liegt und zur Gewinnung einer enantiomerenreinen Verbindung ein weiterer Reinigungsschritt auf dieser oder einer späteren Verfahrensstufe nötig wird.

35

Darüber hinaus ermöglicht das erfundungsgemäße Verfahren eine sehr breite Variation der Substituenten in diesem C₁₃-C₁₆-Baustein.

40

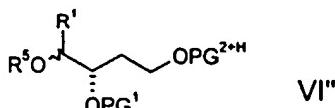
Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel C'', welches dadurch gekennzeichnet ist, daß L-(-)-Äpfelsäure, D(+)-Äpfelsäure oder racemische Äpfelsäure als Ausgangsprodukt verwendet wird.

45

Bevorzugt wird optisch reine D-(+)- oder L-(-)-Äpfelsäure verwendet.

Die Erfindung betrifft auch die in dem Verfahren auftretenden Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel V, VI und VT' (nachstehend zusammengefaßt als VI'')

45



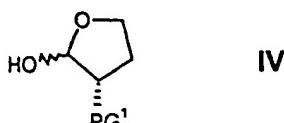
50

worin

55

R¹, PG¹ und R⁵ die in der allgemeinen Formel C' angegebene Bedeutung haben und PG^{2+H} für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG² stehen.

Diese Verbindungen werden erfundungsgemäß dadurch hergestellt, daß an eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



60

worin

65

PG¹ die in der allgemeinen Formel C angegebene Bedeutung hat, unter Öffnung des Lactolringes eine Organometallverbindung der allgemeinen Formel

R¹Y

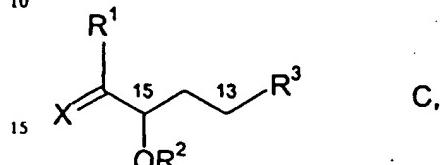
worin R¹ die in der allgemeinen Formel C angegebene Bedeutung hat, und Y für ein Alkalimetallatom oder MZ steht, wobei M ein zweiwertiges Metallatom und Z ein Halogenatom ist, addiert wird.

Als Alkaliatom ist Lithium bevorzugt.

Im Falle von MZ ist für das zweiwertige Metallatom Magnesium und Zink bevorzugt; als Halogenatom kommt in erster Linie Chlor, Brom und Jod in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die neuen C₁₃-C₁₆-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel C

10



worin

R¹ Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

20 R² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,

R³ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG², ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

25 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR⁴, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁵ oder eine Gruppierung CR⁶R⁷,

wobei

R⁴ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁵ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

30 R⁶, R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

bedeuten,

wobei nicht gleichzeitig

R¹ eine Methylgruppe, R² ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R³ ein O-tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest oder

35 R¹ eine Methylgruppe, R² ein tert.-Butyldimethylsilylrest, R³ ein Triphenylphosphoniumiodidrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest sein können.

Durch den ersten Disclaimer werden diejenigen Verbindungen ausgenommen, die bereits von Schinzer et al. nach einem anderen, als dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, 543-544).

40 Der zweite Disclaimer berücksichtigt das von K. C. Nicolaou et al. in Nature, Vol. 387, 1997, 268-272, erwähnte (SE,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid.

Für die nähere Erklärung der in den Verbindungen der allgemeinen Formel C vorkommenden Substituenten R¹, R⁴, R⁶, R⁷, PG¹, PG² und PG³ gelten die vorstehend für die Substituenten der allgemeinen Formel C gemachten Ausführungen.

45 Erfindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel C bevorzugt, worin

R¹ für ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG⁴, C₁-C₄-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril und Amino (NH₂), substituierten Phenylrest steht, und/oder

50 X für ein Sauerstoffatom steht, und/oder der für R⁶ und/oder R⁷ stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG⁵, CO₂H, CO₂-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH₂), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C₁-C₄-Alkylresten substituierten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest,

55 insbesondere für einen aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁-C₄-Alkylreste substituiert ist, ausgewählten Substituenten steht und/oder PG¹, PG² und PG³ aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylrest

60 ausgewählt sind, insbesondere PG¹ ein tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl- und insbesondere PG² ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl, Benzoyl-, Benzyl-, Tetrahydropyranyl-Rest ist.

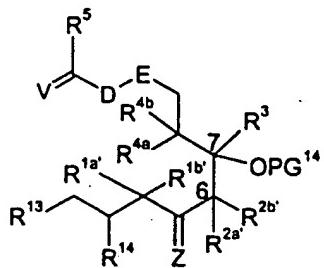
Als Schutzgruppen PG⁴ und PG⁵ kommen alle schon vorstehend für PG¹, PG² und PG³ angegebenen Schutzgruppen in Frage.

65

DE 199 08 767 A 1

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I

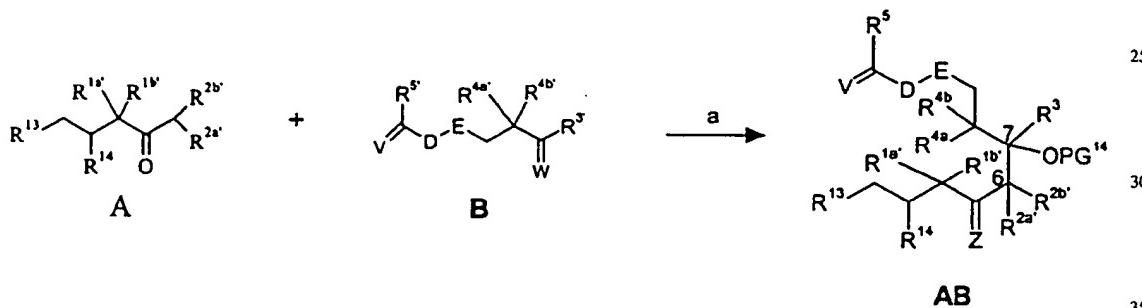
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

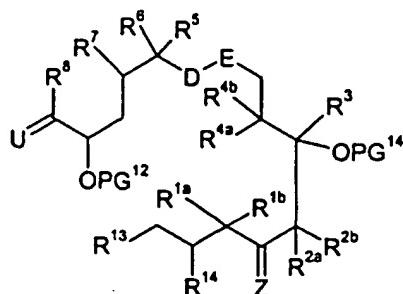
Schema 8



Schritt a (A + B → AB)

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkaliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

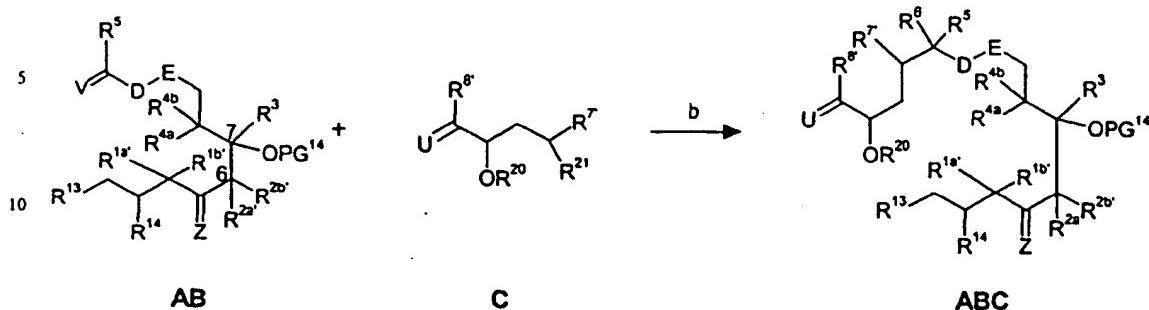
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{13} , R^{14} , D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 9



Schritt b (AB + C ### ABC)

Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumtert.-butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Schritt c (ABC ### I)

Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoësäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt d (ABC ### I)

Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂OH und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiester wie beispielsweise Azodicarbonsäuredicthylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Gruppe ClI₂OSO₂Alkyl oder ClI₂OSO₂Aryl oder ClI₂OSO₂Aralkyl und R²⁰ ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

45

50

55

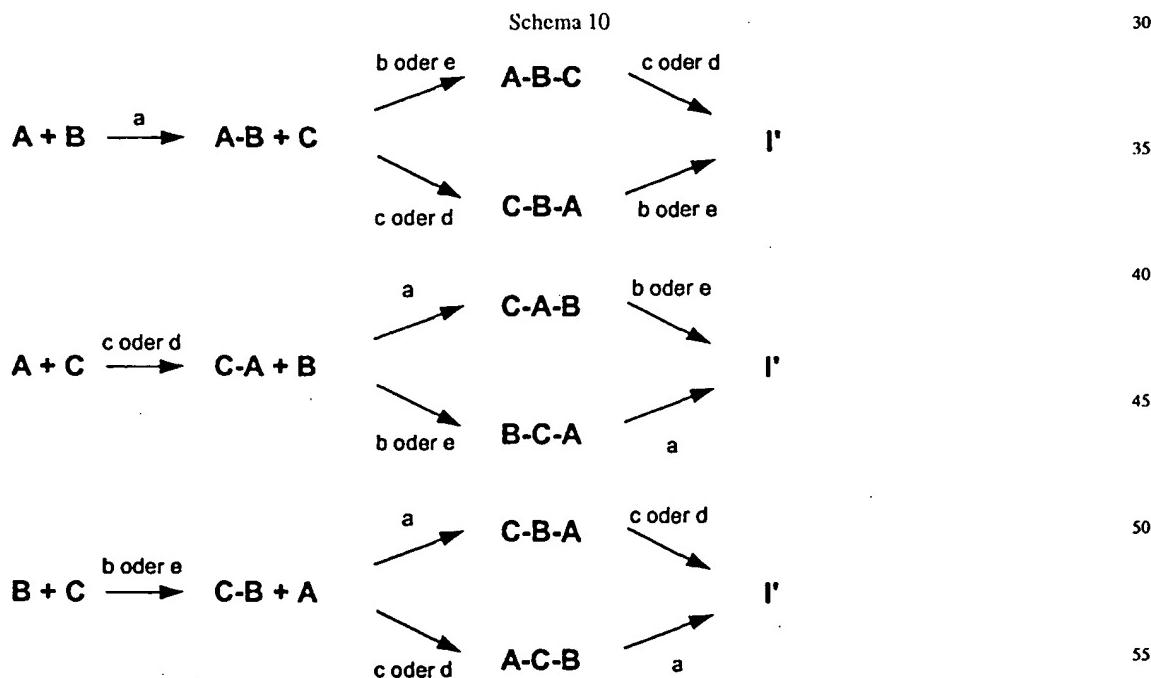
60

65

DE 199 08 767 A 1

Verknüpfungs möglichkeiten	Verknüpfungs- methoden a bis e	Voraussetzungen	
A + B ### A-B	a: Aldol (siehe Schema 8)	Z = W = Sauerstoff	5
B + C ### B-C	b: Wittig (analog Schema 9)	U = Sauerstoff und R ²¹ = Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat	10
	e: McMurry	U = V = Sauerstoff	
A + C ### A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6- Trichlorbenzoylchlorid / 4- Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. Mitsunobu)	R ¹³ = CO ₂ R ¹³ b oder COHal und R ²⁰ = Wasserstoff R ¹³ = CH ₂ OH und R ²⁰ = Wasserstoff oder SO ₂ -Alkyl oder SO ₂ -Aryl oder SO ₂ -Aralkyl	15 20 25

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:



Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen

60

65

DE 199 08 767 A 1

Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polynuclären Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- 10 - interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. Cl-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Comibretastatin A-4,
- 15 - DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Fols- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- 20 - Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF_b, EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilofosin, 8-Cl-cAMP,
- 25 - Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierende Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGl₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- 30 - Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorgewachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

30 Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrij, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

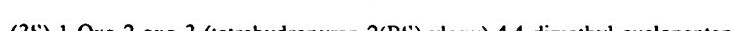
Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

45 Die nachfolgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

Bei der Numerierung der Beispiele für die jeweiligen Ausgangsverbindungen wird jeweils mit der Numerierung als Beispiel 1 begonnen:

Herstellung der Bausteine der allgemeinen Formel A aus Pantolacton bzw. aus Malonsäuredialkylestern

50 Beispiel 1



55 Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(–)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumphydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

65 Beispiel 2



Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlte

DE 199 08 767 A 1

man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl_3): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm^{-1} .

5

Beispiel 3

10

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

15

Die Aufschämmung von 295 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühl auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares Isomer: $\delta = 0,78$ (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), polares Isomer: $\delta = 0,83$ (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 4

30

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

35

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 3 dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,89$ (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,60–7,73 (4H) ppm.

40

Beispiel 5

45

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

50

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Kühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Natriumlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), unpolares THP-Isomer: $\delta = 0,80$ (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.

55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), polares THP-Isomer: $\delta = 0,89$ (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

60

Beispiel 6

65

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,82$ (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 7

Variante I

5 (4S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H),
15 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

Variante II

20 320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 7; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

25 Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und röhrt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30 Beispiel 8

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

35 Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H),
3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

45 Beispiel 9

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

50 Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

55 Beispiel 10

(4S)-4-(2-Methyl-3(RS)-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

60 Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 321 mg (1,48 mmol, 31%) des unpolaren 3R- oder 3S-Epimeren der Titelverbindung, 542 mg (2,51 mmol, 52%) des polaren 3S- oder 3R-Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

DE 199 08 767 A 1

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25–1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81–4,02 (3H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25–1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43–1,60 (1H), 1,49 (3II), 1,76 (1II), 3,39 (1III), 3,63 (1III), 3,79–4,03 (3II) ppm.

5

Beispiel 11

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperfrutheen und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1II), 4,05 (1III) ppm.

10

Beispiel 12

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an seinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

15

20

Beispiel 13

(4S)-4-((2RS)-3-Methyl-2-hydroxy-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 431 mg (2,13 mmol, 88%) eines chromatographisch trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

25

30

Beispiel 14

(4S)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 werden 420 mg (2,08 mmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 388 mg (1,94 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

35

40

Beispiel 15

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man insgesamt 244 mg (1,06 mmol, 44%) eines trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen sowie 191 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25–1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1III), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80–4,02 (4H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3II), 0,92 (3II), 0,95 (3II), 1,19–1,84 (6II), 1,37 (3II), 1,49 (3II), 3,49 (1II), 3,60 (1H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

45

50

Beispiel 16

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 werden 230 mg (1,00 mmol) der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 185 mg (0,81 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

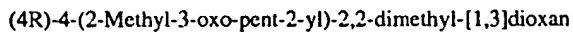
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48–1,71 (3H), 2,46 (2II), 3,83 (1II), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

55

60

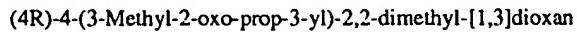
DE 199 08 767 A 1

Beispiel 17



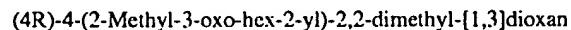
- 5 Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

10 Beispiel 18



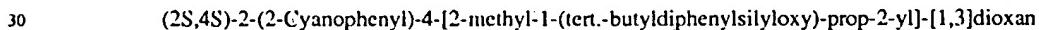
- 15 Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 bis 14 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1,07$ (3H), 1,12 (3H), 1,30–1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43 (3H), 1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

20 Beispiel 19



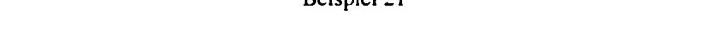
- Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9, 12, 15 und 16 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.
25 1H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,88$ (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48–1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 20



- Die Lösung von 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Benzol versetzt man mit 850 mg 2-Cyanobenzaldehyd, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und refluxiert 16 Stunden am Wasserabscheider unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit 0,5 ml Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an seinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,22 g (2,44 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,99$ (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96–4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24–7,51 (5H), 7,51–7,74 (7H) ppm.

40 Beispiel 21



- 45 In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,22 g (2,44 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 593 mg (2,27 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,89$ (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

50 Beispiel 22



- In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 570 mg (2,18 mmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 780 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 23



- 60 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 780 mg (max. 2,18 mmol) des nach Beispiel 22 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 468 mg (1,62 mmol, 74%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,81$ –1,09 (9H), 1,22–1,43 (1H), 1,43–1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41–3,59 (1H), 3,89–4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54–7,78 (3H) ppm.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 24



In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 463 mg (1,60 mmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420 mg (1,46 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64–7,72 (2H) ppm.

Beispiel 25

10



In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Benzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,2 g (2,53 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29–7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

Beispiel 26

20



In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,20 g (2,53 mmol) der nach Beispiel 25 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 518 mg (2,19 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,62 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H), 5,51 (1H), 7,30–7,41 (3H), 7,41–7,51 (2H) ppm.

Beispiel 27

25

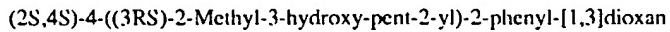


In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 500 mg (2,12 mmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 715 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

35

Beispiel 28

30



In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 715 mg (max. 2,12 mmol) des nach Beispiel 27 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 440 mg (1,66 mmol, 79%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

40

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80–1,10 (9H), 1,23–1,42 (1H), 1,42–1,70 (2H), 1,90–2,16 (1H), 2,92 (0,6H), 3,07 (0,4H), 3,40–3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4II), 5,55 (0,6II), 7,28–7,40 (3H), 7,40–7,51 (2H) ppm.

45

Beispiel 29



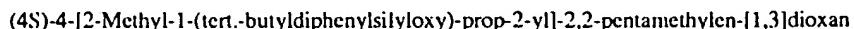
In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 435 mg (1,65 mmol) der nach Beispiel 28 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,56 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,28–7,49 (5H) ppm.

55

Beispiel 30



In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclohexanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,09 g (2,34 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

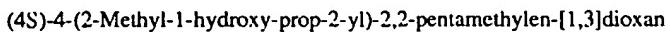
60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97–1,10 (10H), 1,20–1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (1H), 3,81 (1H), 3,89 (1H), 3,99 (1H), 7,32–7,49 (6H), 7,60–7,74 (4H) ppm.

65

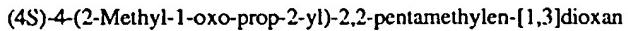
DE 199 08 767 A 1

Beispiel 31



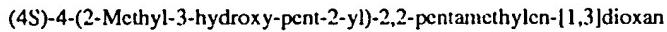
- 5 In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,09 g (2,34 mmol) der nach Beispiel 30 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 470 mg (2,06 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24–1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

10 Beispiel 32



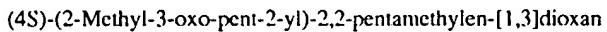
- In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 450 mg (1,97 mmol) der nach Beispiel 31 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 678 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 33



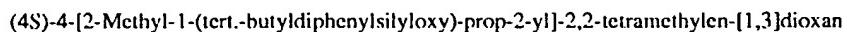
- 20 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 678 mg (max. 1,97 mmol) des nach Beispiel 32 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 391 mg (1,54 mmol, 77%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70–1,08 (9H), 1,23–1,98 (13H), 2,01–2,13 (1H), 3,37–3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80–4,06 (3,5H) ppm.

Beispiel 34



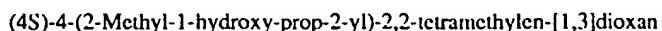
- 30 In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 386 mg (1,51 mmol) der nach Beispiel 33 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 376 mg (1,48 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22–1,38 (3H), 1,40–1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92–4,07 (2H) ppm.

Beispiel 35



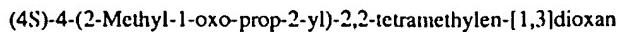
- 40 In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclopentanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 997 mg (2,20 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84 (3H), 0,88 (3H), 0,99–1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50–1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80–3,98 (3H), 7,31–7,49 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 36



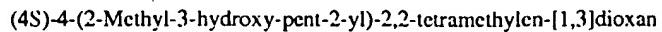
- 50 In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 997 mg (2,20 mmol) der nach Beispiel 35 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 415 mg (1,94 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 (6H), 1,36 (1H), 1,53–2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 37



- 55 In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 400 mg (1,87 mmol) der nach Beispiel 36 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 611 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 38



- 65 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 611 mg (max. 1,87 mmol) der nach Beispiel 37 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 353 mg (1,46 mmol, 78%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,71–1,09 (9H), 1,20–1,44 (2H), 1,44–1,78 (5H), 1,78–2,02 (5H), 3,32–3,44 (1H), 3,51–3,60

DE 199 08 767 A 1

(1H), 3,76 (1H), 3,80–4,02 (2H) ppm.

Beispiel 39

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

5

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 348 mg (1,44 mmol) der nach Beispiel 38 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 332 mg (1,38 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50–2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88–3,99 (2H) ppm.

10

Beispiel 40

1,1-Cyclobutandimethanol

15

Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

20

Beispiel 41

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

25

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 40 dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert.Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,04$ (6H), 0,90 (9H), 1,70–2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

30

Beispiel 42

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

35

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 41 dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugefügt. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 9,70$ s (1H), 3,83 s (2H), 2,20–2,30 m (2H), 1,85–2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

40

Beispiel 43

45

(1R-[1 α (R*),2 β])-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und [1R-[1 α (S*),2 β))-2-Phenylcyclohexyl-3-[1-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)

50

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexyl-acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und lässt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 42 dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man lässt 1,5 Stunden bei -78°C nachröhren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.
¹H-NMR (CDCl_3) von A: $\delta = 0,04$ (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78–3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15–7,30 (5H) ppm.

55

¹H-NMR (CDCl_3) von B: $\delta = 0,03$ (6H), 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68–3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18–7,30 m (5H) ppm.

60

65

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 44

(S)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

- 5 Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man lässt 1,5 Stunden bei 0°C nachröhren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,05$ (6H), 0,90 (9H), 1,55–1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85–3,95 (4H) ppm.

Beispiel 45

(S)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

- 15 370 mg (1,35 mmol) der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung werden in 10 ml Aceton gelöst. Man addiert eine Spatelspitze p-Toluolsulfosäure und lässt 2 Stunden bei 25°C nachröhren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,03$ (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50–1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85–4,00 (3H) ppm.

Beispiel 46

(R)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

- 25 In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 700 mg (1,57 mmol) der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 250 mg (0,91 mmol, 58%) der Titelverbindung.
30 Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

Beispiel 47

(R)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

- 35 In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 250 mg (0,91 mmol) der nach Beispiel 46 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 228 mg (0,72 mmol, 60%) der Titelverbindung.
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 48

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

- 40 45 In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 500 mg (1,12 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 190 mg (0,69 mmol, 62%) der Titelverbindung.
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

Beispiel 49

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

- 50 55 In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 190 mg (0,69 mmol) der nach Beispiel 48 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 171 mg (0,54 mmol, 79%) der Titelverbindung.
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 50

[1R-[1 α (3S*),2 β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanoat

- 60 65 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ (6H), 0,89 (9H), 1,24–1,97 (19H), 2,15–2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09–7,27 (5H) ppm.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 51

(S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure

420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 µl Wasser und lässt 5 Minuten nachröhren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) der nach Beispiel 50 dargestellten Verbindung in 5 ml Diethylether addiert. Man lässt 3 Stunden nachröhren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (6H), 0,90 (9H), 1,30-2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,45 (1H) ppm.

Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 9 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 10 mit einer metallorganischen Verbindung wie z. B. XMgCHR^{5a}R^{5b}, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkoholgemisches analog zu Beispiel 11 in Verbindungen gemäß Anspruch 1 überführt werden.

Ersetzt man in Beispiel 40 das Ausgangsmaterial 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester durch andere 2-substituierte oder 2,2-disubstituierte Malonesterderivate, so lassen sich in Analogie zu den Beispielen 9, 10 und 40-51 beispielsweise folgende Verbindungen herstellen:

R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{5b}
-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃	
-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₂ -CH ₃	
-(CH ₂) ₂ -	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃	
-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	- $(CH_2)_2-$	H	$(CH_2)_2-$ C_6H_5
5	- $(CH_2)_2-$	CH_3	CH_3
	- $(CH_2)_2-$	CH_3	CH_2-CH_3
10	- $(CH_2)_3-$	H	CH_3
	- $(CH_2)_3-$	H	CH_2-CH_3
	- $(CH_2)_3-$	H	$(CH_2)_2-CH_3$
15	- $(CH_2)_3-$	H	$CH_2-C_6H_5$
	- $(CH_2)_3-$	H	$(CH_2)_2-$ C_6H_5
20	- $(CH_2)_3-$	CH_3	CH_3
	- $(CH_2)_3-$	CH_3	CH_2-CH_3
	- $(CH_2)_4-$	H	CH_3
25	- $(CH_2)_4-$	H	CH_2-CH_3
	- $(CH_2)_4-$	H	$(CH_2)_2-CH_3$
	- $(CH_2)_4-$	H	$CH_2-C_6H_5$
30	- $(CH_2)_4-$	H	$(CH_2)_2-$ C_6H_5
	- $(CH_2)_4-$	CH_3	CH_3
35	- $(CH_2)_4-$	CH_3	CH_2-CH_3
	CH_3	CH_3	H
40	CH_3	CH_3	CH_3
	CH_3	CH_3	CH_2-CH_3
	CH_3	CH_3	$(CH_2)_2-CH_3$
45	CH_3	CH_3	H
	CH_3	CH_3	$CH_2-C_6H_5$
	CH_3	CH_3	$(CH_2)_2-$ C_6H_5
50	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	H
	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	CH_3
55	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	H
	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	CH_2-CH_3
60	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	H
	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	$CH_2-C_6H_5$
65	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	H
	CH_2-CH_3	CH_2- CH_3	$(CH_2)_2-$ C_6H_5

DE 199 08 767 A 1

CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₂ -CH ₃	H	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅

5

10

15

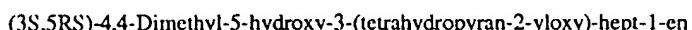
20

Beispiel 52



In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert 25 nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 53



30

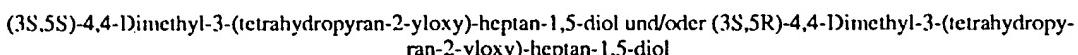
In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 6,1 g (max. 23,3 mmol) des nach Beispiel 52 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23–1,62 (6H), 1,62–1,88 (2H), 3,41–3,58 (2H), 3,88–4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm. 35

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,78 (3II), 0,93 (3II), 1,01 (3II), 1,38 (III), 1,47–1,85 (7II), 3,39–3,57 (3II), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Beispiel 54

40



In Analogie zu Beispiel 5 setzt man 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 53 dargestellten unpolaren Alkohols um und isoliert nach Aufarbeitung und 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36–1,64 (6H), 1,64–1,93 (4H), 3,41–3,55 (2H), 3,61–3,82 (2II), 3,87 (1H), 3,99 (1II), 4,28 (1II), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 55

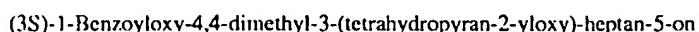
50



Die Lösung von 1,04 g (3,99 mmol) der nach Beispiel 54 dargestellten Verbindung in 20 ml wasserfreiem Pyridin versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 476 µl Benzoylchlorid und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 785 mg (2,15 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie 352 mg Startmaterial. 55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (6H), 1,04 (3H), 1,31 (1H), 1,38–1,58 (5H), 1,74–1,99 (3H), 2,12 (1H), 3,40 (1H), 3,52 (1H), 3,90–4,03 (2H), 4,28–4,56 (4H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm. 60

Beispiel 56



65

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 780 mg (2,14 mmol) der nach Beispiel 55 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 641 mg (1,77 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 199 08 767 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,40–1,56 (4H), 1,65–1,87 (3H), 1,93 (1H), 2,59 (2H), 3,36 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,32 (1H), 4,45 (1H), 4,53 (1H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 57

5

(3S)-1-Hydroxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on

Die Lösung von 636 mg (1,75 mmol) der nach Beispiel 56 dargestellten Verbindung in 25 ml Methanol versetzt man mit 738 mg Kaliumcarbonat und röhrt 2 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Dichlormethan, filtriert ab, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 311 mg (1,20 mmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,44–1,90 (10H), 2,00 (1H), 3,50–3,68 (2H), 3,74 (1H), 3,83–4,06 (2H), 4,79 (1H) ppm.

15

Herstellung der Bausteine der allgemeinen Formel A" mit der 2-Oxazolidinon-Hilfsgruppe

Ausgangsprodukte

20

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

Aa) 4-(2-Methylprop-1-enyl)morpholin

In einem 250 ml Dreihalsrundkolben werden 43,6 g Morphin vorgelegt. Unter Eisbadkühlung werden bei einer Temperatur von 5°C innerhalb von 20 Minuten 46 ml Isobutylaldehyd zugetropft. Dabei war eine starke Temperaturerhöhung zu beobachten (stark exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz über einen Wasserabscheider 4 Stunden refluxiert. Das Volumen des Wasserabscheidens wird mit Isobutylaldehyd gefüllt. Es werden 7,5 ml H₂O abgeschieden. Nach Ablauf der Reaktion wird das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert.

Ölbadtemperatur: 85°–90°C

30 Hauptlauf m = 58,37 g; 82,03%

Siedepunkt: 59°C bei 11 mbar

Ausbeute: 58,37 g 82,03% Aa

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

35

In einem 1000 ml Dreihalsrundkolben wird die Lösung von 77,14 g Propionsäurechlorid in 200 ml Ether p. a. vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wird innerhalb von 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 6°C eine Lösung von 117,73 g der unter Aa) erhaltenen Verbindung in 200 ml Ether p. A. zugetropft. Ausfällung, weißer Niederschlag entsteht. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 5 Stunden am Rückfluss gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende weiße Niederschlag, feuchtigkeitsempfindlich, wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Olpumpe getrocknet.

Rohprodukt: m = 65,26 g Hydrochlorid.

Im Filtrat ist eine Nachfällung zu beobachten.

Rohprodukt m = 35,49 g Gesamt: m = 100,75 g.

45 Die 100,75 g Hydrochlorid werden in 150 ml H₂O gelöst. Anschließend wird die Wasserphase mit NaHCO₃ insgesamt auf pH 0,5 eingestellt und dann 4 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Sole gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wird bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand wird im Vakuum über eine kleine Vigreux-Kolonne (6 Böden destilliert.

Hauptlauf: m = 29,65 g 27,75%

50 Siedepunkt: 62°C bei 15 mbar

Ausbeute: 29,65 g 27,75% A)

B) 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal

55

Durchführung analog A).

Ansatz: 58,37 g = 413,36 mMol Aa), M = 141,21 g/mol

100 ml Diethylether p. A.

32,45 g = 413,38 mMol Acetylchlorid, M = 0 78,5 g/mol

= 1,104 g/ml

60 100 ml Diäthylether p. A.

Übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt.

Rohprodukt m = 72,07 g Hydrochlorid

Aufarbeitung siehe Ab)

Ölbadtemperatur: 75°C bis 80°C

65 Hauptlauf: m = 18,75 g 39,74%

Siedepunkt: 50°C bei 11 mbar

Ausbeute m = 18,7 g 39,6% B)

DE 199 08 767 A 1

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbalddehyd

Ca) 1,1-Cyclobutandimethanol

Zu einer Lösung von 20 g (100 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylster in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Cb) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

10

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl, 85 mmol) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g Ca) (85 mmol) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man lässt 30 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert. Butyldimethylsilylchlorid (85 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran. Man lässt eine Stunde bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (69%) der Titelverbindung.

15

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70 - 2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

20

Cc) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbalddehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g Cb) (58,6 mmol) in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wascht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (58%) der Titelverbindung.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 1,85 - 2,00 (4H), 2,20 - 2,30 (2H), 3,83 (2H), 9,70 (1H) ppm.

30

Cd) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-α-ethylcyclobutanmethanol

Eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der unter Cc) beschriebenen Verbindung in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu 20 ml einer 2 molaren Lösung von Ethylmagnesiumchlorid (40 mmol) in Tetrahydrofuran getropft. Man lässt 30 Minuten bei 0°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammoniumchloridlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 7,93 g (91,5%) der Titelverbindung.

35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 s (6H), 0,90 s (9H), 1,05 (3H), 1,30 - 1,50 (3H), 1,70 - 1,90 (4H), 2,09 (1H), 3,19 (1H), 3,46 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H) ppm.

40

Ce) 1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-propanon

45

Zu 3,76 ml (43,8 mmol) Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 6 ml (85,7 mmol) Dimethylsulfoxid addiert. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann eine Lösung von 7,93 g (30,7 mmol) der unter Cd) beschriebenen Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Es wird weitere 15 Minuten bei -78°C nachgerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 19 ml (136 mmol) Triethylamin und 40 ml Dichlormethan hinzugeropft. Man lässt auf -25°C erwärmen und röhrt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Anschließend das Reaktionsgemisch auf gesättigte eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel filtriert. Man erhält 7,87 g (100%) der Titelverbindung.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (6H), 0,88 (9H), 1,04 (3H), 1,82 - 1,95 (4H), 2,33 - 2,47 (2H), 2,45 - 2,54 (2H), 3,81 (2H) ppm.

55

Cf) 1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-propanon

7,87 g (30,7 mmol) der unter Ce) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 15 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und lässt 12 Stunden bei 25°C nachröhren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,19 g (73,4%) der Titelverbindung.

60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,86 - 2,08 (4H), 2,32 - 2,40 (2H), 2,55 - 2,65 (2H), 3,88 (2H) ppm.

65

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbalddehyd

Analog zu Beispiel Ce) werden aus 3,19 g (22,4 mmol) der unter Cf) beschriebenen Verbindung durch Oxidation

DE 199 08 767 A 1

3,14 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,85–2,00 (2H), 2,40–2,53 (6H), 9,70 (1H) ppm.

Beispiel 1

5

(R)-4,4-Dimethyl-3-[3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

Zu einer Lösung von 190 mg des unter Beispiel 1c) hergestellten Silylethers in 2,5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 4 : 1 gibt man bei 0°C 0,17 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung. Nach 5 Minuten Röhren wird dann eine Lösung von 15,8 mg Lithiumhydroxid in 0,83 ml Wasser hinzugegeben, und die Reaktionsmischung für 3 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von 208 mg Natriumsulfit in 1,24 ml Wasser versetzt und mit 10 ml Methylenechlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 5N Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Zusätzlich wird die obige Methylenchlorid-Phase mit 5 N Salzsäure gewaschen und dann diese wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt und eine zusätzliche Menge an Rohprodukt erhalten. Die vereinigten, so erhaltenen Rückstände reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man neben 70 mg (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 93 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. [α]_D = +15,5° (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,08 (6H), 0,86 (9H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 2,35 (1H), 2,4–2,7 (3H), 4,48 (1H) ppm.

1a) (4R,5S)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 30,1 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 30 Minuten bei -70°C unter Stickstoff 117 ml einer 1,6molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Anschließend wird eine Lösung von 26,8 g Bromacetylchlorid in 250 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -65°C steigt. Nach 1,75 Stunden Röhren bei -70°C gibt man eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, gefolgt von 60 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–50% Ether erhält man 34,8 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 4,57 (2H), 4,80 (2H), 5,76 (2H), 7,2–7,5 (5H) ppm.

35 1b) [4R-{3(R*),4α,5α}]-3-[4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Suspension von 5,0 g wasserfreiem Chrom(II)chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 218 mg Lithiumiodid. Anschließend wird eine Mischung von 2,09 g des literaturbekannten 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal (siehe unter "Ausgangsprodukte" Ab) und 5,34 g der vorstehend hergestellten Bromverbindung in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wird mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 1,55 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,92 (3H), 1,06 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 2,58 (2H), 3,07 (2H), 3,28 (1H), 4,35 (1H), 4,79 (1H), 5,70 (2H), 7,2–7,5 (5H) ppm.

50 1c) [4R-{3(R*),4α,5α}]-3-[4,4-Dimethyl-3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,5-dioxoheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 347 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 3 ml Methylenchlorid gibt man unter Argon bei -70°C 150 mg 2,6-Lutidin. Nach 5 Minuten Röhren werden 344 mg tert.Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat hinzugegeben und für weitere 45 Minuten bei -70°C gerührt. Man versetzt mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Anschließend wird mit Ether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–30% Essigester erhält man 192 mg der Titelverbindung als farblose kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 111–112°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,12 (6H), 0,86 (9H), 0,90 (3H), 1,00 (3H), 1,13 (3H), 1,17 (3H), 2,56 (2H), 3,05 (2H), 4,65–4,80 (2H), 5,68 (1H), 7,2–7,5 (5H) ppm.

60

Beispiel 2

(S)-4,4-Dimethyl-3-[3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

65 Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit Beispiel 1.
[α]_D = -15,7° (CHCl₃)

DE 199 08 767 A 1

2a) (4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1a) ausgehend von (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit 1a).

5

Beispiel 3

(S)-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl)oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Analog zu Beispiel 1 werden aus 2,79 g (5,9 mmol) der unter 3b) beschriebenen Verbindung 1,49 g (80%) der Titelverbindung und 941 mg zurückgewonnenes (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on erhalten. Die Titelverbindung und das zurückzugewinnende chirale Auxiliar lassen sich durch Chromatographie (analog Beispiel 1) oder auch fraktionierte Kristallisation trennen und danach durch Chromatographie gewünschtenfalls aufreinigen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (3H), 0.19 (3H), 0.90 (9H), 1.08 (3H), 1.70–2.00 (3H), 2.20–2.40 (4H), 2.47 (1H), 2.50–2.70 (2H), 4.45 (1H) ppm.

10

3a) [4S-[3(R*),4α,5α]]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

15

Analog zu Beispiel 1b) werden aus 3,14 g (22,4 mmol) der unter C) beschriebenen Verbindung, 9,7 g (78,8 mmol) wasserfreiem Chrom(II)chlorid, 9,69 g (32,5 mmol) 2a) und 300 mg (2,2 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel 3,0 g (37,4%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (3H), 1,10 (3H), 1,80–2,03 (2H), 2,10–2,21 (1H), 2,26–2,35 (3H), 2,54–2,70 (2H), 3,03–3,08 (2H), 3,34 (1H), 4,39 (1H), 4,74–4,85 (1H), 5,69 (1H), 7,27–7,34 (2H), 7,36–7,49 (3H) ppm.

20

3b) (4S-[3(R*),4α,5α]]-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

25

Analog zu Beispiel 1c) werden aus 3,0 g (8,35 mmol) der unter Beispiel 3a) beschriebenen Verbindung, tert. Butyldimethylsilyltrifluoromethansulfonat und 2,6-Lutidin nach Umkristallisation aus Diisopropylether 2,79 g (70,6%) der Titelverbindung erhalten.

30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (3H), 0,21 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (9H), 1,10 (3H), 1,70–1,92 (2H), 2,02–2,16 (1H), 2,20–2,40 (3H), 2,50–2,72 (2H), 2,98–3,10 (2H), 4,63–4,75 (1H), 5,69 (1H), 7,28–7,35 (2H), 7,36–7,48 (3H) ppm.

35

Beispiel 4

(R)-3-[3-[(Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl)oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 3 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4R,5S)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on.

40

Das NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit Beispiel 3.

Durch die Wahl der Stereochemie an C4 und C5 des chiralen Auxiliars 4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon lässt sich die Stereochemie in Position 3 steuern.

Die Struktur des Intermediats 1b) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt.

45

Beispiele für die Herstellung des Bausteins B (DE 197 51 200.3 bzw. PCT/EP 98/05064)

Beispiel 1

2,2-Trimethylen-4-pentinsäureethylester

50

Zu 473 ml einer 1,6 M Lösung von Butyllithium in Hexan gibt man bei -15°C bis 0°C unter Stickstoff eine Lösung von 77,2 g Diisopropylamin in 270 ml Tetrahydrofuran und röhrt anschließend 30 Minuten. Dann tropft man bei -70°C eine Lösung aus 85,0 g Cyclobutancarbonsäureethylester in 170 ml Tetrahydrofuran zu und nach 1,5 Stunden eine Lösung von 78,9 g 3-Bromo-1-propin in 190 ml Tetrahydrofuran und röhrt weitere 2,5 Stunden bei -70°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf 600 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit je 600 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 100 ml halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–10% Ether erhält man 65,5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (3H), 1,9–2,3 (5H), 2,47 (2H), 2,64 (2H), 4,20 (2H) ppm.

60

Beispiel 2

2,2-Trimethylen-4-pentin-1-ol

65

Zu einer Lösung aus 65,4 g des vorstehend hergestellten Esters in 950 ml Toluol gibt man bei -70°C unter Stickstoff 335 ml einer 1,2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 1,5 Stunden bei dieser Temperatur. An-

DE 199 08 767 A 1

schließend gibt man vorsichtig 30 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 170 ml Wasser hinzu, lässt auf 22°C kommen und führt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-40% Ether erhält man 16.5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.75$ (6H), 1.98 (1H), 2.42 (2H), 3.67 (2H) ppm.

Beispiel 3

1-Tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-4-pentin

10 Zu einer Lösung von 18.5 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 500 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 30.5 g Imidazol gefolgt von 33.8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid. Nach 18 Stunden Röhren bei 22°C verdünnt man mit 1 l eines 1 : 1-Gemisches aus Hexan und Ether, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, dreimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet anschließend über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 35.5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.06$ (6H), 0.90 (9H), 1.83 (6H), 1.91 (1H), 2.32 (2H), 3.55 (2H) ppm.

Beispiel 4

1-Tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-hept-4-in-6-ol

20 Zu einer Lösung aus 11.0 g des vorstehend hergestellten Silylethers in 160 ml Tetrahydrofuran gibt man bei -70°C unter Stickstoff 30 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan. Nach 30 Minuten Röhren tropft man eine Lösung aus 2.3 g Acetaldehyd in 250 ml Tetrahydrofuran zu, röhrt 2 Stunden bei -70°C und 2 Stunden bei 0°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf 150 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Ether erhält man 9.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.07$ (6H), 0.90 (9H), 1.45 (3H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.34 (2H), 3.53 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 5

1-Tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hept-4-in

30 Zu 12.0 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 310 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 4.33 g Dihydropyran gefolgt von 185 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 2.5 Stunden Röhren bei 0°C versetzt man mit 3 ml Triethylamin und verdünnt nach 10 Minuten die Reaktionsmischung mit 500 ml Methylenchlorid. Die organische Phase wird einmal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit je 50 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 14.6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.0-0.1$ (6H), 0.9-1.0 (9H), 1.43 (3H), 1.4-1.9 (m, 12H), 2.32 (2H), 3.52 (2H), 3.4-3.6 (1H), 3.84/3.98 (1H), 4.4-46 (1H), 4.80/4.94 (1H) ppm.

Beispiel 6

1-Tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

40 Eine Lösung von 650 mg des in Beispiel 5 hergestellten THP-Ethers in 20 ml Essigester versetzt man mit 65 mg 10% Palladium auf Kohle und führt 18 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 594 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.0-0.1$ (6H), 0.9 (9H), 1.23 (3H), 1.1-1.9 (18H), 3.45 (2H), 3.4-3.6 (1H), 3.6-4.00 (2H), 4.64/4.73 (1H) ppm.

Beispiel 7

4-Tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

50 Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1 : 1-Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und führt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2.5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an

DE 199 08 767 A 1

Kieselgel. Mit Hexan/0–40% Ether erhält man 74.3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

Beispiel 8

(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

Zu 21 g einer Lösung des vorstehend hergestellten Silylethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11.3 ml Lutidin. Anschließend kühlte man auf –40°C und tropft bei dieser Temperatur 17.7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und röhrt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17.8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73.5 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei –60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23.3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-3-propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man lässt 1 Stunde bei –60°C Nachröhren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und lässt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–20% Ether erhält man 16.0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.10 (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1H), 7.31 (1H), 7.3–7.5 (3H) ppm.

Beispiel 9

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

Zu einer Lösung von 39.3 g des vorstehend hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, röhrt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeengt, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.10 (3H), 0.90 (9H), 1.2–1.3 (6H), 2.37 (1H), 2.54 (1H), 2.60 (1H), 4.12 (2H), 4.27 (2H) ppm.

Beispiel 10

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

Eine Lösung von 10.5 g des vorstehend hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und röhrt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.01 (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2–1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

Beispiel 11

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

Zu einer Lösung aus 9.94 g des vorstehend hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei –40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, lässt auf 22°C kommen und röhrt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. [α]_D –8.1° (c = 0.97, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0–1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

Beispiel 12

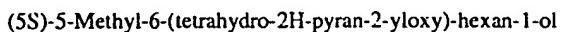
(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

Zu 6.4 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Röhren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–5% Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.05 (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0–1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55–3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

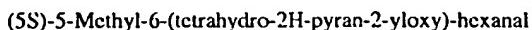
DE 199 08 767 A 1

Beispiel 13



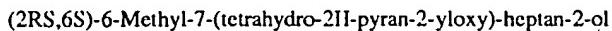
- 5 Zu einer Lösung von 4.7 g des vorstehend hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und röhrt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.90/0.92$ (3H), 1.1–1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40–3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 14



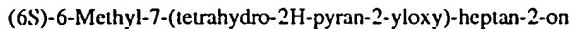
- 15 Zu 1.08 ml Oxalylchlorid gelöst in 10 ml Methylenchlorid tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei -70°C 1.9 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 7 ml Methylenchlorid und röhrt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 2.0 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 7 ml Methylenchlorid zu und röhrt 2 Stunden zwischen -60°C und -70°C . Dann gibt man 3.86 ml Triethylamin zu und nach 1 Stunde Röhren bei -60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 15



- 30 Zu einer Lösung von 1.98 g des vorstehend hergestellten Aldehyds in 30 ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.90/0.93$ (3H), 1.15 (3H), 1.0–1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4–3.6 (2H), 3.7–3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 16



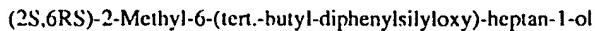
- 40 Zu einer Lösung von 700 mg des in Beispiel 15 hergestellten Alkohols in einer Mischung aus 14 ml Methylenchlorid und 4.7 ml Acetonitril gibt man unter Argon 163 mg aktiviertes Molsieb (4 Å, Pulver) und 533 mg N-Methylmorpholin-N-oxid zu, röhrt für 10 Minuten um dann 10.5 mg Tetrapropylammoniumpertruthenat hinzuzugeben. Die Reaktionsmischung wird nach 20 Stunden im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–40% Ether erhält man 690 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.91/0.93$ (3H), 1.0–1.9 (11H), 2.13 (3H), 2.42 (2H), 3.19 (1H), 3.4–3.6 (2H), 3.85 (1H), 4.55 (1H) ppm.

Beispiel 17



- 50 Zu einer Lösung von 1.57 g des unter Beispiel 15 hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, röhrt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C . Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0–10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 60 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.87/0.89$ (3H), 1.04 (9H), 0.9–1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4–3.6 (2H), 3.8–3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3–7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

Beispiel 18



- Zu einer Lösung von 2.3 g des unter Beispiel 17 hergestellten Silylethers in 100 ml Ethanol gibt 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und röhrt 4 Stunden bei 40°C . Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand

DE 199 08 767 A 1

durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/20% Ether erhält man 1,68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

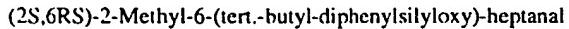
Beispiel 19



2,07 g des unter Beispiel 11 dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 14 und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,09 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,10 (3H), 1,31–1,48 (3H), 1,48–1,60 (2H), 1,72 (1H), 2,34 (1H), 3,61 (2H), 9,62 (1H) ppm.

Beispiel 20

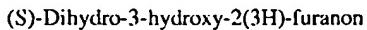


2,13 g des unter Beispiel 18 dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 14 und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,10 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00–1,12 (15H), 1,18–1,63 (6H), 2,22 (1H), 3,83 (1H), 7,32–7,47 (6H), 7,61–7,72 (4H), 9,54 (1H) ppm.

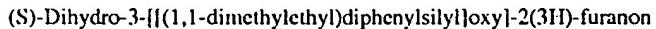
Beispiele für die Herstellung des Bausteines C (DE 197 51 200.3 bzw. die dazu korrespondierende PCT/EP 98/05064)

Beispiel 1



10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und lässt 12 Stunden nachröhren. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühl auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und lässt 2,5 Stunden bei 0°C nachröhren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur nachröhren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g; 99,9%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 2



Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1 beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert.Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man lässt zwei Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g (52,8%) der Titelverbindung erhalten.

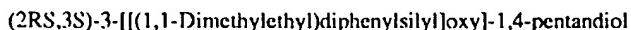
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40–7,50 (6H), 4,30–4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10–2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 3



Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 2 beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man röhrt 45 Minuten bei -78°C nach und quenches dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g (99,4%) der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 4



Zu 20 ml einer 3molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 3 beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g (81,6%) der Titelverbindung erhalten.

DE 199 08 767 A 1

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65–7,75 (4H), 7,40–7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 5

5 (2RS,3S)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 4 beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g tert-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man lässt 2 Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat. 10 wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g (70,5%) der Titelverbindung erhalten.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,30–7,45 (6H), 3,70–3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05–1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 6

(3S)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

20 Zu 7,37 ml Oxalychlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei –78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann 10,64 g der unter Beispiel 5 beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g (26,5% bezogen auf die eingesetzte Äpfelsäure) der Titelverbindung erhalten.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,32–7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 7

(R)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

30 10 g D-(+)-Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 7,26 g der Titelverbindung. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

Beispiel 8

(R)-Dihydro-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon

40 Analog zu Beispiel 2 werden aus 7,26 g der unter Beispiel 7 beschriebenen Substanz 12,9 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 2.

Beispiel 9

45 (2RS,3R)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analog zu Beispiel 3 werden aus 12,9 g der unter Beispiel 8 beschriebenen Substanz 12,95 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 3.

Beispiel 10

50 (2RS,3R)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

55 Analog zu Beispiel 4 werden aus 12,95 g der unter Beispiel 9 beschriebenen Substanz 11 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 4.

Beispiel 11

60 (2RS,3R)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 5 werden aus 11 g der unter Beispiel 10 beschriebenen Substanz 10,11 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 5.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 12

(R)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Analog zu Beispiel 6 werden aus 10,11 g der unter Beispiel 11 beschriebenen Substanz 8,85 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 6. 5

Beispiel 13

(3RS)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon 10

5 g racemische Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 3,68 g der Titelverbindung. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

Beispiel 14

(3RS)-Dihydro-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3H)-furanon 15

Analog zu Beispiel 2 werden aus 3,68 g der unter Beispiel 13 beschriebenen Substanz 6,5 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 2. 20

Beispiel 15

(2RS,3RS)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol 25

Analog zu Beispiel 3 werden aus 6,5 g der unter Beispiel 14 beschriebenen Substanz 6,51 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 15.

Beispiel 16

(2RS,3RS)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol 30

Analog zu Beispiel 4 werden aus 6,51 g der unter Beispiel 15 beschriebenen Substanz 5,5 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 4. 35

Beispiel 17

(2RS,3RS)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol 40

Analog zu Beispiel 5 werden aus 5,5 g der unter Beispiel 16 beschriebenen Substanz 5,05 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 5.

Beispiel 18

(3RS)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon 45

Analog zu Beispiel 6 werden aus 5,05 g der unter Beispiel 17 beschriebenen Substanz 4,3 g der Titelverbindung erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 6.

Beispiel 19

(E,3S)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en 50

Die Lösung von 6,82 g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden röhren. Anschließend kühlt man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%; Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Äpfelsäure: 22%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm. 55
60
65

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 20

(E,3S)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

- 5 Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65 : 35 : 10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/tetrahydrofuran und röhrt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,10$ (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H),
7,26–7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 21

- 15 (E,3S)-1-Brom-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

- Die Lösung von 378 mg (0,84 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung in 9 ml Dichlormethan versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 90 μl Pyridin, 439 mg Triphenylphosphin, 556 mg Tetrabrommethan und röhrt 1 Stunde bei 0°C. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 362 mg (0,70 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,09$ (9H), 1,95 (3H), 2,01–2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,15–3,35 (2H), 4,35 (1H), 6,30 (1H), 6,79 (1H),
7,25–7,49 (6H), 7,63 (2H), 7,69 (2H) ppm.

25 Beispiel 22

(E,3S)-1-Iod-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

- 30 Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und röhrt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,08$ (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87–3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H),
35 7,28–7,48 (6H), 7,60–7,72 (4H) ppm.

Beispiel 23

- 40 (5E,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

- Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 22 dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethyl-diisopropylamin röhrt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um. Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,07$ (9H), 1,68–1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23–7,47 (6H), 7,48–7,72 (16H), 7,73–7,85 (3H) ppm.

Beispiel 24

- 50 (E,3R)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en]

- Analog zu Beispiel 19 werden aus 8,85 g der unter Beispiel 12 beschriebenen Verbindung 8,56 g (80%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 19.

Beispiel 25

(E,3R)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

- 60 Analog zu Beispiel 20 werden aus 8,56 g der unter Beispiel 24 beschriebenen Verbindung 6,25 g (92%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 20.

Beispiel 26

(E,3R)-1-Iod-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

- Analog zu Beispiel 22 werden aus 6,25 g der unter Beispiel 25 beschriebenen Verbindung 6,22 g (80%) der Titelver-

DE 199 08 767 A 1

bindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 22.

Beispiel 27

(5E,3R)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

5

Analog zu Beispiel 23 werden aus 6,22 g der unter Beispiel 26 beschriebenen Verbindung 7,36 g (70%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 23.

10

Beispiel 28

(E,3RS)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

15

Analog zu Beispiel 19 werden aus 4,3 g der unter Beispiel 18 beschriebenen Verbindung 4,52 g (87%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 19.

Beispiel 29

(E,3RS)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

20

Analog zu Beispiel 20 werden aus 4,52 g der unter Beispiel 28 beschriebenen Verbindung 3,16 g (88%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 20.

25

Beispiel 30

(E,3RS)-1-Iod-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

30

Analog zu Beispiel 22 werden aus 3,16 g der unter Beispiel 25 beschriebenen Verbindung 3,34 g (85%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 22.

Beispiel 31

(5E,3RS)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

35

Analog zu Beispiel 23 werden aus 3,34 g der unter Beispiel 26 beschriebenen Verbindung 4,35 g (77%) der Titelverbindung erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist deckungsgleich mit 23.

40

Beispiel 32

(E,3S)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

45

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 2 g (4,23 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(2-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2 g (3,68 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.06$ (6H), 0,80 (9H), 1,09 (9H), 1,81 (1H), 1,90 (1H), 2,00 (3H), 3,53 (2H), 4,40 (1H), 6,22 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,25–7,45 (6H), 7,58 (1H), 7,65–7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

50

Beispiel 33

(E,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

55

Analog zu Beispiel 20 werden 2 g (3,68 mmol) der unter Beispiel 32 hergestellten Verbindung mit einem 65 : 35 : 10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 1,38 g (3,20 mmol, 87%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,12$ (9H), 1,85 (2H), 2,00 (3H), 3,62 (2H), 4,45 (1H), 6,44 (1H), 7,03 (1H), 7,08 (1H), 7,25–7,48 (6H), 7,59 (1H), 7,65–7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

60

Beispiel 34

(Z,3S)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

65

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwen-

DE 199 08 767 A 1

dung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1II), 7,11–7,30 (5II), 7,30–7,39 (2II), 7,39–7,50 (4II), 8,08 (1II), 8,33 (1II) ppm.

s ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28–7,50 (7H), 7,62–7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Beispiel 35

10 (E,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 34B hergestellten Verbindung mit einem 65 : 35 : 10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28–7,50 (7H), 7,60–7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 36

20 Analog zu Beispiel 22 werden aus 2,1 g der unter Beispiel 35 beschriebenen Verbindung 1,98 g (75%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30–7,50 (7H), 7,63–7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

25 Beispiel 37

Analog zu Beispiel 23 werden aus 1,98 g der unter Beispiel 36 beschriebenen Verbindung 2,35 g (80%) der Titelverbindung erhalten.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,80 (3II), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25–7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1II) ppm.

Beispiel 38

35 (Z,3S)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispielispiel 19 setzt man 4,59 g (9,75 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 605 mg (1,11 mmol, 11%) der Titelverbindung A sowie 4,34 g (7,95 mmol, 82%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

40 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,05 (6H), 0,82 (9II), 1,02 (9H), 1,78 (1H), 1,96 (3H), 3,48 (2H), 4,92 (1H), 6,08 (1II), 6,73 (2II), 7,20–7,30 (4H), 7,32–7,40 (2H), 7,41–7,49 (4H), 8,30 (2H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,04 (6H), 0,80 (9H), 1,08 (9H), 1,78 (3H), 1,91 (1H), 3,55 (2H), 4,39 (1H), 6,02 (1H), 6,93 (2II), 7,26–7,48 (6II), 7,60–7,72 (4II), 8,50 (2II) ppm.

45 Beispiel 39

(E,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

50 Analog zu Beispiel 20 werden 4,34 g (7,95 mmol) der unter Beispiel 38B hergestellten Verbindung mit einem 65 : 35 : 10-Gemisch aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,92 g (6,76 mmol, 85%) der Titelverbindung.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12 (9H), 1,78 (3H), 1,87 (2H), 3,65 (2H), 4,42 (1H), 6,26 (1H), 6,97 (2H), 7,26–7,48 (6H), 7,60–7,70 (4H), 8,52 (2H) ppm.

Beispiel 40

Analog zu Beispiel 22 werden aus 2,92 g (6,76 mmol) der unter Beispiel 39 beschriebenen Verbindung 2,82 g (77%) der Titelverbindung erhalten.

60 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (6H), 1,78 (3H), 2,15 (2H), 3,00 (2H), 4,26 (1H), 6,17 (1H), 6,95 (2H), 7,30–7,50 (6H), 7,60–7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Beispiel 41

65 Analog zu Beispiel 23 werden aus 2,82 g (5,21 mmol) der unter Beispiel 40 beschriebenen Verbindung 3,27 g (4,06 mmol, 78%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,82 (3H), 3,15 (1H), 3,50 (1H), 4,65 (1H), 6,53 (1H), 7,05 (2H), 7,25–7,48 (6H), 7,50–7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel für die Herstellung eines Epothilon-Derivates

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16(S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-
ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 5

Beispiel 1a

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentan 10

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46–1,91 (6H), 3,50–3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

20

Beispiel 1b

(2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethylcyclopentan 25

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzte innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl₃): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm⁻¹.

30

Beispiel 1c

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol 35

Die Aufschämmung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachröhren und kühlte auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden röhren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

40

¹H-NMR (CDCl₃), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

45

¹H-NMR (CDCl₃), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

50

Beispiel 1d

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pantan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en 55

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 1c dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wascht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

60

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30 7,48 (6H), 7,60 7,73 (4H) ppm.

65

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 1e

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

- 5 Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Na-tronlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und röhrt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchlo-
10 ridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epi-
15 meren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃), unpolare THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H),
15 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H),
2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1f

- 20 (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol setzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.
¹H-NMR (CDCl₃) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

- 35 Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H),
7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

Beispiel 1h

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

40 Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfinsäure-Monohydrat und röhrt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelver-
50 bindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H),
3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

Variante II

- 55 320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1h; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

- 60 Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlor-methan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfinsäure und röhrt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 1i

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 nmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

⁵
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 10
3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 1k

15

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalychlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzte mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührte 0,5 Stunden. Anschließend versetzte man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzte mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

20

25

Beispiel 1l

30

(4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 450 mg (2,42 nmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 7 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 1,21 ml einer 2,4 molaren Lösung von Propylnagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 244 mg (1,06 nmol, 44%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 191 mg der in Beispiel 1i beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (CDCl₃) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25-1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80-4,02 (4H) ppm.

40

¹H-NMR (CDCl₃) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19-1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1m

45

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 207 mg (0,90 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindungen in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4Å, ca. 20 Kugeln), 176 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 18 mg Tetrapropylammoniumpertrutenat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 185 mg (0,81 nmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48-1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

55

Beispiel 1n

60

4-Tert.-butyldimethylsilyloxy-but-2-in-1-ol

Zu einer Lösung von 100 g 2-Butin-1-ol und 158 g Imidazol in 300 ml Dimethylformamid tropft man bei 0°C unter Stickstoff langsam eine Lösung von 175 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 100 ml eines 1:1-Gemisches von Hexan und Dimethylformamid und röhrt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 2,5 l Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 5%iger Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit halbgesättigter Natriumchloridlösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-40% Ether erhält man 74,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (Film): 3357, 2929, 2858, 1472, 1362, 1255, 1132, 1083, 1015, 837, 778 cm⁻¹.

65

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 1o

(4R,5S,2'S)-4-Methyl-5-phenyl-3-[1-oxo-2-methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hex-4-in-1-yl]-2-oxazolidinon

- 5 Zu 21 g einer Lösung des nach Beispiel 1n hergestellten Silyl ethers in 125 ml Toluol gibt man unter Stickstoff 11.3 ml Lutidin. Anschließend kühlst man auf -40°C und tropft bei dieser Temperatur 17.7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Dann verdünnt man mit 100 ml Hexan und röhrt 10 Minuten. Diese Lösung wird unter Stickstoff über eine Umkehrfritte zu einer Lösung gegeben, die aus 17.8 g Hexamethyldisilazan in 140 ml Tetrahydrofuran mit 73.5 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan bei -60°C (10 Minuten Nachrührzeit) und 23.3 g (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-
10 3-propionyl-2-oxazolidinon in 62 ml Tetrahydrofuran (30 Minuten Nachrührzeit) hergestellt wurde. Man lässt 1 Stunde bei -60°C Nachröhren, versetzt dann mit 6 ml Essigsäure in 5 ml Tetrahydrofuran und lässt die Reaktionsmischung auf 22°C erwärmen. Man gibt auf 80 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-20% Ether erhält man 16.0 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.10$ (6H), 0.90 (9H), 0.92 (3H), 1.28 (3H), 2.47 (1H), 2.61 (1H), 3.96 (1H), 4.26 (2H), 4.78 (1H), 5.68 (1II), 7.31 (III), 7.3-7.5 (III) ppm.

Beispiel 1p

20

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-4-hexinsäureethylester

- Zu einer Lösung von 39.3 g des nach Beispiel 1o hergestellten Alkylierungsproduktes in 120 ml Ethanol gibt man unter Stickstoff 9.0 ml Titan(IV)ethylat und erhitzt unter Rückfluß für 4 Stunden. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Man gibt 3 ml Wasser hinzu, röhrt für 20 Minuten, saugt vom Niederschlag ab und wäscht gut mit Essigester nach. Das Filtrat wird eingeengt, mit 200 ml Hexan versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird gut mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-20% Ether erhält man 25.4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.10$ (3II), 0.90 (9II), 1.2-1.3 (6II), 2.37 (1III), 2.54 (1II), 2.60 (1II), 4.12 (2II), 4.27 (2II) ppm.

Beispiel 1q

35

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexansäureethylester

- Eine Lösung von 10.5 g des nach Beispiel 1p hergestellten Esters in 200 ml Essigester versetzt man mit 1 g 10% Palladium auf Kohle und röhrt 3 Stunden bei 22°C in einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 9.95 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0.01$ (6H), 0.84 (9H), 1.07 (3H), 1.18 (3H), 1.2-1.7 (6H), 2.38 (1H), 3.57 (2H), 4.05 (2H) ppm.

Beispiel 1r

45

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexan-1-ol

- Zu einer Lösung aus 9.94 g des nach Beispiel 1q hergestellten Esters in 130 ml Toluol gibt man bei -40°C unter Stickstoff 63 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 1 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 15 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 30 ml Wasser hinzu, lässt auf 22°C kommen und röhrt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-30% Ether erhält man 7.9 g der Titelverbindung als farbloses Öl. $[\alpha]_D = -8.1^\circ$ ($c = 0.97, \text{CHCl}_3$)
45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.07$ (3H), 0.89 (9H), 0.91 (3H), 1.0-1.7 (7H), 3.48 (2H), 3.52 (2H) ppm.

Beispiel 1s

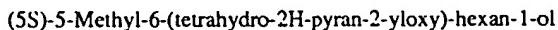
55

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexan

- Zu 6.4 g des nach Beispiel 1r hergestellten Alkohols in 26 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C unter Argon 3.52 ml Dihydropyran gefolgt von 49 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 1.5 Stunden Röhren bei 0°C wird mit 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-5% Ether erhält man 4.75 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05$ (6H), 0.89 (9H), 0.92 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.19 (1H), 3.50 (1H), 3.55-3.65 (3H), 4.87 (1H), 4.57 (1H) ppm.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 1t



Zu einer Lösung von 4.7 g des nach Beispiel 1s hergestellten THP-Ethers in 170 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff 13.5 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und röhrt 3 Stunden. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 800 ml Ether und wäscht dreimal mit je 20 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-50% Essigester erhält man 2.88 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.90/0.92 (3H), 1.1-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.40-3.65 (4H), 3.82 (1H), 4.53 (1H) ppm.

5

10

15

20

25

30

35

40

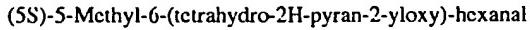
45

50

55

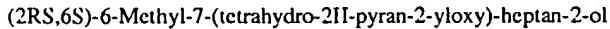
65

Beispiel 1u



Zu 1.08 ml Oxalylchlorid gelöst in 10 ml Methylenchlorid tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei -70°C 1.9 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 7 ml Methylenchlorid und röhrt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 2.0 g des nach Beispiel 1t hergestellten Alkohols in 7 ml Methylenchlorid zu und röhrt 2 Stunden zwischen -60°C und -70°C. Dann gibt man 3.86 ml Triethylamin zu und nach 1 Stunde Rühren bei -60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 1v

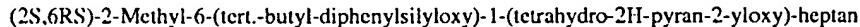


Zu einer Lösung von 1.98 g des nach Beispiel 1u hergestellten Aldehyds in 30 ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0-60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0.90/0.93 (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

35

Beispiel 1w



Zu einer Lösung von 1.57 g des nach Beispiel 1v hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, röhrt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reingt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/0-10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87/0.89 (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

50

Beispiel 1x



Zu einer Lösung von 2.3 g des nach Beispiel 1w hergestellten Silyl ethers in 100 ml Ethanol gibt 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und röhrt 4 Stunden bei 40°C. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/20% Ether erhält man 1.68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

55

65

Beispiel 1y



2.13 g des unter Beispiel 1x dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 1u und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2.10 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00-1.12 (15H), 1.18-1.63 (6H), 2.22 (1H), 3.83 (1H), 7.32-7.47 (6H), 7.61-7.72 (4H), 9.54 (1H) ppm.

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 1z

(S)-Dihydro-3-hydroxy-2(3H)-furanon

- 5 10 g L-(-)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäurcanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und lässt 12 Stunden nachröhren. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und lässt 2,5 Stunden bei 0°C nachröhren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur nachröhren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt
- 10 wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex### (aktiviert, sauer) und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex### abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 1za

15

(S)-Dihydro-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2(3H)-furanon

- Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1z beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 24 ml tert.Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man lässt zwei Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40–7,50 (6H), 4,30–4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10–2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

25

Beispiel 1ab

(2RS,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]tetrahydro-2-furanol

- 30 Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 1aa beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei -78°C addiert. Man röhrt 45 Minuten bei -78°C nach und quenches dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 13,46 g der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

35

Beispiel 1ac

(2RS,3S)-3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-1,4-pentandiol

- 40 Zu 20 ml einer 3molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 1ab beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man lässt eine Stunde bei 0°C nachröhren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g der Titelverbindung erhalten.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,65–7,75 (4H), 7,40–7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

45

Beispiel 1ad

(2RS,3S)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2-pentanol

- Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 1ac beschriebenen Substanz und 3,25 g 1H-Imidazol in 120 ml N,N-Dimethylformamid werden 4,9 g tert-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man lässt 2 Stunden bei 25°C nachröhren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,30–7,45 (6H), 3,70–3,80 (2H), 3,40 (III), 3,00 (III), 1,80 (III), 1,60 (II), 1,05–1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

60

Beispiel 1ac

(3S)-5-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyloxy]-2-pentanon

- 65 Zu 7,37 ml Oxalychlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man lässt 3 Minuten nachröhren und addiert dann 10,46 g der unter Beispiel 1ad beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 52 ml Triethylamin hinzugeropft. Anschließend lässt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert

DE 199 08 767 A 1

mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,60–7,70 (4H), 7,32–7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 1af

(E,3S)-1-[{(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

10

Die Lösung von 6,82 g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzte mit 16,2 ml einer 1,6molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden röhren. Anschließend kühlte man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 1ae dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden röhren. Man giebt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23–7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 1ag

(E,3S)-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

25

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 1af dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65 : 35 : 10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und röhrt 2,5 Tage bei 23°C. Man giebt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26–7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 1ah

(E,3S)-1-Iod-3-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

40

Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 1ag dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und röhrt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87–3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28–7,48 (6H), 7,60–7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1ai

(E,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

45

Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 1ah dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethyldiisopropylamin röhrt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um. Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (9H), 1,68–1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23–7,47 (6H), 7,48–7,72 (16H), 7,73–7,85 (3H) ppm.

55

Beispiel 1ak

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy)-4-ethyl-5-hydroxy-3-oxo-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

65

Die Lösung von 1,96 ml Diisopropylamin in 44 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzte mit 6,28 ml einer 2,4molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und röhrt

DE 199 08 767 A 1

- noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 3,08 g (13,47 mmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran zu und lässt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 5,77 g (15,1 mmol) der nach Beispiel 1y dargestellten Verbindung in 44 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 13% Ausgangsmaterial 4,03 g (5,92 mmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 1,58 g (2,32 nmol, 17%) eines Diastereomeren B erhalten.
- ¹H-NMR (CDCl_3) von A: $\delta = 0,79$ (3H), 0,85 (3H), 0,90–1,10 (16H), 1,19–1,79 (10H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,38 (3H), 2,79 (1H), 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,78–3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,17 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,62–7,72 (4H) ppm.
- ¹H-NMR (CDCl_3) von B: $\delta = 0,83$ (3H), 0,91 (3H), 0,94–1,12 (16H), 1,19 (3H), 1,15–1,80 (10H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 2,54 (1H), 3,18 (1H), 3,47 (1H), 3,78–3,91 (2H), 3,97 (1H), 4,14 (1H), 7,31–7,47 (6H), 7,62–7,73 (4H) ppm.

Beispiel 1a1

- (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-[(1,1-dimethyléthyl)diphenylsilyl]oxy)-4-ethyl-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4,02 g (6,58 nmol) der nach Beispiel 1a1 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,26 g (6,13 nmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,67$ –1,97 (47H), 3,02 + 3,12 (1H), 3,38 (1H), 3,48–4,04 (5H), 4,18 + 4,26 (1H), 4,42 + 4,50 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,61–7,72 (4H) ppm.

Beispiel 1a1m

- (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-4-ethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4,26 g (6,13 nmol) der nach Beispiel 1a1 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1i um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,38 g (5,21 nmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,78$ + 0,84 (3H), 0,92–1,10 (6H), 1,13–1,98 (29H), 2,43 (1H), 3,06 + 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60–4,04 (5H), 4,21 + 4,28 (1H), 4,42 + 4,54 (1H) ppm.

Beispiel 1a1n

- (4S(4R,5S,6S))-4-(3,10-Dioxo-2,6-dimethyl-4-ethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 2,49 g (5,45 nmol) der nach Beispiel 1a1m dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1m um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,24 g (4,93 nmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,78$ + 0,86 (3H), 0,90–1,37 (15H), 1,37–1,95 (15H), 2,13 (3H), 2,42 (2H), 3,07 + 3,18 (1H), 3,42 (1H), 3,60–4,04 (4H), 4,22 + 4,27 (1H), 4,41 + 4,53 (1H) ppm.

Beispiel 1a0

- (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(1,1-Dimethyléthyl)dimethylsilyl]oxy)-4-ethyl-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 4,92 g (5,97 mmol) der in Analogie zu Beispiel 1a1 dargestellten Verbindung (5E,3S)-[3-[(1,1-Dimethyléthyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl-triphenylphosphoniumiodid in 14 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,96 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran und lässt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 877 mg (1,93 nmol) der nach Beispiel 1a1n dargestellten Verbindung in 14 ml Tetrahydrofuran, lässt 2 Stunden röhren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 29% Ausgangsmaterial 732 mg (0,98 mmol, 51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0,01$ (3H), 0,05 (3H), 0,79 (3H), 0,81–1,02 (6H), 0,90 (9H), 1,04–1,38 (11H), 1,38–2,08 (19H), 1,60 (3H), 2,01 (3H), 2,16 2,34 (2H), 2,72 (3H), 3,06 + 3,17 (1H), 3,42 (1H), 3,68 (1H), 3,80 4,03 (3H), 4,03–4,32 (2H), 4,46 + 4,54 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1a1p

- (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7,15-tetraol (A) und (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[(1,1-Dimethyléthyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol (B)

Die Lösung von 732 mg (0,98 mmol) der nach Beispiel 1a0 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Be-

DE 199 08 767 A 1

spiel 1f um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 98 mg (0,19 mmol, 20%) der Titelverbindung A sowie 380 mg (0,61 mmol, 62%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,79–0,95 (6H), 0,98–1,19 (4H), 1,21–1,86 (15H), 1,92–2,17 (5H), 2,33 (2H), 2,74 (3H), 2,87–3,23 (3I), 3,31–3,50 (II), 3,65–3,92 (III), 4,05–4,20 (II), 5,10–5,25 (II), 6,53 (III), 6,96 (III) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,01+0,05 (6H), 0,80–0,96 (15H), 1,01–1,17 (4H), 1,20–1,68 (4H), 1,68–1,90 (10H), 1,90–2,16 (5H), 2,25 (2H), 2,73 + 2,77 (3H), 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,42 (1H), 3,61 (1H), 3,79–3,93 (3H), 3,99–4,19 (2H), 5,10+5,20 (1H), 6,42 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1aq

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 520 mg (ca. 0,86 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1ap dargestellten Verbindungen A und B in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzte mit 2,6 ml 2,6-Lutidin, 2,57 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührte 16 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,14 g (max. 0,86 mmol, max. 100%) der Titelverbindung, die noch Silanol enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) einer analytisch aufgereinigten Probe: ¹H-NMR (CDCl₃) δ = -0,04–0,11 (24H), 0,78–0,96 (42H), 1,13 (3H), 1,20 (3H), 1,02–1,65 (6H), 1,58 + 1,68 (3H), 1,72 (1H), 1,88–2,07 (2H), 2,00 (3H), 2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,01 (1H), 3,52–3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,09 (1H), 5,13 (1H), 6,45 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 1ar

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-6-Ethyl-tris-[[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,14 g (max. 0,86 mmol) der nach Beispiel 1aq dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan und 8 ml Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 204 mg Campher-10-sulfosäure, läßt auf 23°C erwärmen und röhrt noch 1,5 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 618 mg (0,78 mmol, 90%) der Titelverbindung. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,02–0,13 (18H), 0,77–0,98 (33H), 1,01–1,80 (10H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,55+1,66 (3H), 1,74–2,05 (2II), 2,00 (3II), 2,25 (2II), 2,70 (3II), 3,00 (III), 3,68 (2II), 3,85 (III), 4,08 (2II), 5,14 (III), 6,44 (III), 6,90 (III) ppm.

Beispiel 1as

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

510 mg (0,64 mmol) der nach Beispiel 1ar dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1k um und isoliert nach Aufarbeitung 545 mg (max. 0,64 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1at

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 545 mg (max. 0,64 mmol) der nach Beispiel 1as dargestellten Verbindung in 15 ml Aceton kühlte man auf -30°C, versetzte mit 460 µl einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührte 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phse mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 410 mg (0,47 mmol, 74% bezogen auf Edukt in Beispiel 1as) der Titelverbindungen, die chromatographisch getrennt werden können, als schwach gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = -0,02–0,15 (18H), 0,80–0,95 (33H), 1,03–2,28 (12H), 1,17 (3H), 1,18 (3H), 1,69 (3H), 1,96 (3H), 2,35 (1H), 2,54 (1H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,81 (1H), 4,16 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,53 (1H), 6,94 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = -0,03–0,16 (18H), 0,79–0,95 (33H), 0,99–2,06 (10H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 1,57 (3II), 1,97 (3II), 2,26 (2II), 2,32 (III), 2,61 (III), 2,70 (III), 3,09 (III), 3,85 (III), 4,09 (III), 4,36 (III), 5,12 (III), 6,48 (1H), 6,94 (III) ppm.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 199 08 767 A 1

Beispiel 1au

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-6-ethyl-17-(2-methyl-4-thiazoly)-5-oxo-4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure

5

Variante I

Die Lösung von 310 mg (0,36 mmol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 500 µl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes, 10 7,1 ml einer 1,1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und röhrt 3 Tage bei 50°C. Man gießt in eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 125 mg (max. 0,24 mmol, max. 66%), die noch Tetrabutylammoniumsalz 15 enthält.

Variante II

In Analogie zu Beispiel 1t setzt man 32 mg (37 µmol) der nach Beispiel 1at dargestellten Säure um und isoliert nach 20 Aufarbeitung und Reinigung 16 mg (31 µmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = 0,01–0,14 (12H), 0,80–0,99 (24H), 1,02–1,67 (7H), 1,18 (3H), 1,19 (3H), 1,70 (1H), 1,73 (3H), 1,97 (1H), 2,01 (3H), 2,14 (1H), 2,27–2,40 (3H), 2,53 (1H), 2,71 (3H), 2,81 (1H), 3,01 (1H), 3,82 (1H), 4,17 (1H), 4,48 (1H), 5,19 (1H), 6,69 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = -0,02–0,11 (12H), 0,73–0,95 (24H), 1,00–1,63 (7H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,60 (3H), 1,71 (1H), 1,89–2,06 (2H), 2,00 (3H), 2,22–2,39 (3H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,02 (1H), 3,79 (1H), 4,15 (1H), 4,34 (1H), 5,15 (1H), 6,56 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1aw

30 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazoly)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 55 mg (73 µmol) der nach Beispiel 1au dargestellten Verbindung in 0,8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 46 µl Triethylamin, 44 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und röhrt 20 Minuten. Man verdünnt mit 20 ml Tetrahydrofuran, versetzt mit 68 mg 4-Dimethylaminopyridin und röhrt 30 Minuten bei 23°C. Man engt ein, nimmt ein wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 49 mg (65 µmol, 89%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) des Z-Isomeren: δ = -0,12 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,73 (3H), 0,79–1,78 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 0,99 (3H), 1,10 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,09 (3H), 2,45 (1H), 2,54–2,74 (2H), 2,69 (3H), 2,77 (1H), 3,08 (1H), 4,00 (2H), 4,56 (1H), 5,16 (1H), 6,56 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) des E-Isomeren: δ = 0,02–0,16 (12H), 0,78–1,00 (24H), 1,09 (3H), 1,14–1,93 (8H), 1,20 (3H), 1,59 (3H), 2,09–2,21 (1H), 2,13 (3H), 2,39 (1H), 2,43–2,64 (3H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,95 (1H), 4,40 (1H), 5,21 (1H), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 6,92 (1H) ppm.

45

Beispiel 1

50 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazoly)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazoly)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

Die Lösung von 48 mg (64 µmol) der nach Beispiel 1aw dargestellten Verbindung in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei -20°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 220 µl einer ca. 20%igen Trifluoressigsäure und röhrt 1 Stunde. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch mehrfache Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (25 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 12 mg (23 µmol, 36%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

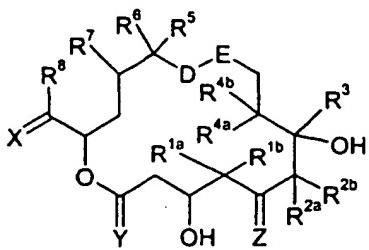
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,89 (3H), 1,04 (3H), 1,09 (3H), 1,19–1,94 (8H), 1,33 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,15–2,33 (2H), 2,38 (1H), 2,44–2,74 (3H), 2,70 (3H), 3,23 (1H), 3,62 (1H), 3,72 (1H), 4,24 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,57 (1H), 6,95 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,84 (3H), 1,01 (6H), 1,29 (3H), 1,38–2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,07 (3H), 2,20 (1H), 2,22–2,50 (3H), 2,58 (1H), 2,70 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,02 (1H), 4,12 (1H), 4,41 (1H), 5,05 (1H), 5,38 (1H), 6,57 (1H), 6,99 (1H) ppm.

65

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

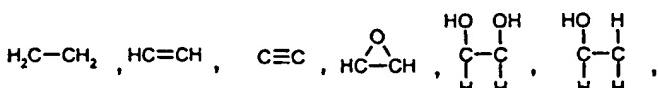
worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

R^{2a} , R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

R^3 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{4a} , R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_p-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,



D-I: eine Gruppe

R^5 Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^6 , R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^x,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹², wobei

R¹² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^y

ist,

bedeuten,

ausgenommen die Verbindungen

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7S,8R,9S,13E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und

(1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-

DE 199 08 767 A 1

8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-
 13-en-2,6-dion und
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-
 13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabi-
 cyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabi-
 cyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 10 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-
 13-en-2,6-dion und
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-
 13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabi-
 cyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabi-
 cyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-phenyl-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 20 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phen-
 yl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-phen-
 yl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-7-Benzyl-4,8-dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-
 25 oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 30 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,7,13-tetramethyl-9-trifluormethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 35 8,8,10,16-tetramethyl-12-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E//,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 40 8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E//,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 45 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-11-in-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 40 8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-in-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 50 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,10,12-tetramethyl-16-trifluormethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-pen-
 55 tafluorethyl-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pen-
 tafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-pen-
 tafluorethyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 60 (4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-
 trimethylene)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-
 trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-
 65 trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion
 (1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E//,16R)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazo-

DE 199 08 767 A 1

(1S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-16-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion	5
(4S,7R,8S,9S,11E/Z,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-13-propyl-5,5,7,9-tetranethyl-cyclohexadec-11,13-dien-2,6-dion	10
(1(S oder R),3S(H),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion	15
(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,14E/Z,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-16-propyl-8,8,10,12-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-14-en-5,9-dion	20
(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	25
(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	30
(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	35
(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion	40
(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	45
(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(4-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion	50
(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-6-on	55
(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on	60
(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-9-on	65
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)	70
(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)	75
(4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und	80
(4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)	85
(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)	90
(1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)	95
(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und	100
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((3-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)	105
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und	110
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und	115
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und	120
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((3-N-oxypyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)	125
(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und	130
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-((4-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)	135
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und	140
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-((4-pyridyl)ethenyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)	145
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(3-N-oxido-2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-	150

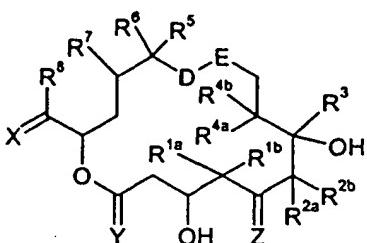
DE 199 08 767 A 1

ethyl-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-
 Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicy-
 clo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-
 10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicy-
 clo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7S,8R,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7S,8R,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-benzyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-
 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-
 Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicy-
 clo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (1S,3S(E),7S,10S,11R,12S,16S)-10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10S,11R,12S,16R)-
 10-Benzyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicy-
 clo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion (C) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (E)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(F))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-
 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-
 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-penta-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra-
 methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-
 methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tet-
 ramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (C) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-te-
 tramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (D) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihy-
 droxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0] hepta-
 decan-5,9-dion (E)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,13-tetra-
 methyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-te-
 tramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-te-
 tramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-
 tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C) und (15, 3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihy-
 droxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hep-

DE 199 08 767 A 1

tadecan-5,9-dion (D)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-12,16-dimethyl-10-ethyl-8,8-trimethylen-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
 sowie die Epothilone A, B, C und D.

2. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



30

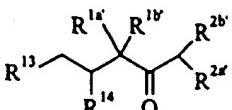
35

40

I,

worin

die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, daß ein Fragment der allgemeinen Formel A



50

A,

worin

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_q-Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten, sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹³ und R¹⁴ veretheret oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R¹³ katalysiert, in ei-

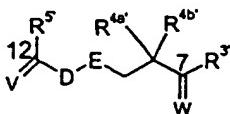
55

60

65

DE 199 08 767 A 1

nen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können, mit einem Fragment der allgemeinen Formel B



B

10 worin R^3 , R^{4a} , R^{4b} und R^5 die bereits für R^3 , R^{4a} , R^{4b} und R^5 genannten Bedeutungen haben, und V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16} ,

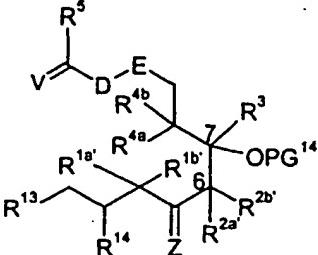
15 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} ,

R^{16} , R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,

17 R^{17} , R^{19} unabhängig voneinander C_1 - C_{20} -Alkyl,

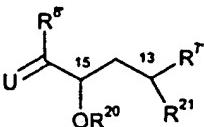
bedeuten,

20 zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB



AB,

35 worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{13} , R^{14} , D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, umgesetzt und dieses Teilfragment AB mit einem Fragment der allgemeinen Formel C



C

worin

45 R^8 die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und

R^7 ein Wasserstoffatom,

50 R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG²,

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPPh_3^+Hal^-$ ($Ph = Phenyl$; $Hal = F, Cl, Br, I$), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ ($Q = C_1$ - C_{10} -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ ($Ph = Phenyl$).

55 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

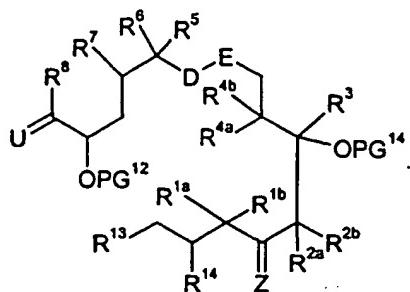
57 R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

60 R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.